

Université de Montréal

Impact économique de la Tibolone comparativement à
L'hormonothérapie substitutive dans le contrôle des symptômes climériques chez
les femmes post-ménopausées

Par

Diaby Vakaramoko (DIAV14028108)

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences
en Sciences Pharmaceutiques
option Médicaments et santé des populations

Mars, 2006

©, Diaby Vakaramoko, 2006



AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Impact économique de la Tibolone comparativement à
L'hormonothérapie substitutive dans le contrôle des symptômes climatiques chez
les femmes post-ménopausées

Présenté par

Diaby Vakaramoko (DIAV14028108)

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yola Moride

.....

Président-rapporteur

Jean Lachaine

.....

Directeur de recherche

Louise Mallet

.....

Membre du jury

Résumé

Contexte général

L'initiation de l'hormonothérapie substitutive combinée continue (CCHRT), chez les femmes ménopausées souffrant des symptômes climatiques, est devenue de plus en plus difficile après la publication des résultats de l'étude du Women's Health Initiative. La recherche actuelle se focalise sur le développement d'alternatives au CCHRT.

La Tibolone, stéroïde synthétique ayant des propriétés oestrogéniques, progestogéniques et androgéniques, semblerait être une alternative prometteuse. Utilisée en Europe depuis vingt ans, dans la même indication que le CCHRT, elle n'est pas encore disponible au Canada.

Objectif

Une analyse coût-utilité comparant trois ans de traitement à la Tibolone (2.5 mg) et à l'association oestrogènes conjugués équins/acétate de médroxyprogestérone [ECE (0.625 mg)/AMP (2.5 mg)], pour le contrôle des symptômes climatiques chez les femmes post-ménopausées, a été effectuée.

Matériels et méthodes

Un modèle de Markov, considérant la persistance, les saignements vaginaux et les symptômes climatiques, a été élaboré pour comparer ces options en terme de coût et de QALYs (Quality Adjusted Life Years), selon une perspective de tiers payeur public.

Résultats

Comparée aux ECE/AMP, la Tibolone a engendré à une augmentation des coûts (485 \$ pour Tibolone v 232 \$ pour ECE/AMP) et des QALYs (2.08 pour Tibolone v 2.05 pour ECE/AMP). Le ratio coût-utilité incrémental s'élevait à 9198 \$.

Conclusions

Selon les résultats, la Tibolone semble être une alternative coût-efficace comparativement aux ECE/AMP. Cependant, ces résultats devraient être interprétés avec prudence car la différence en terme de QALY pourrait ou ne pourrait être significative selon l'importance clinique accordée à cette dernière. De plus, les données concernant l'innocuité à long terme de la Tibolone s'avèrent limitées.

Mots clés

Hormonothérapie substitutive – Tibolone – Ménopause – Analyse pharmacoéconomique – Décideurs politiques

Abstract

Background

Deciding whether to treat postmenopausal women suffering from climacteric symptoms with Continuous Combined Hormone Replacement Therapy (CCHRT) has become increasingly difficult after the release of the Women's Health Initiative results. As a result, the research is actually focusing on development of alternatives to CCHRT.

Tibolone, which is a synthetic steroid that has estrogenic, progestogenic and androgenic properties, is reported to be a promising alternative. It has been used in Europe, in the same indication as CCHRT, for approximately twenty years but is not yet available in Canada.

Objective

We carried out a cost utility analysis comparing three-year-treatment course with Tibolone 2.5mg and Conjugated Equine Estrogen (CEE)/Medroxyprogesterone Acetate (MPA) [0.625mg/2.5mg] in the management of postmenopausal women with climacteric symptoms.

Methods

A Markov model, considering persistence, vaginal bleeding and climacteric symptoms, was elaborated to compare the different options in terms of cost and Quality Adjusted Life Years (QALYs), according to a public third-party payer perspective.

Results

Compared with CEE/MPA, Tibolone led to an increase in cost (\$485 for Tibolone v \$232 for CEE/MPA) and a slight increase in QALYs (2.08 for Tibolone v 2.05 for CEE/MPA). Consequently, the incremental cost per QALY gained ratio was \$9198.

Conclusions

According to the results, Tibolone seems to be a cost-effective alternative to CEE/MPA. However, those results should be interpreted with caution insofar as the difference in terms of QALY might or might not be significant depending on the clinical meaning granted to that difference and taking into account the limited data on Tibolone's long-term innocuity.

Key Words

Hormone Replacement Therapy – Tibolone – Menopause – Pharmacoeconomic analysis – Policy makers.

Table des matières

RÉSUMÉ.....	IV
ABSTRACT.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	IX
DÉDICACE.....	XI
REMERCIEMENTS.....	XII
CONTEXTE GÉNÉRAL.....	1
ÉTAT DES CONNAISSANCES: ASPECT CLINIQUE.....	4
ÉTAT DES CONNAISSANCES: ASPECT PHARMACOÉCONOMIQUE.....	22
OBJECTIF DE LA RECHERCHE.....	25
MÉTHODOLOGIE.....	25
RÉSULTATS.....	36
DISCUSSION.....	41
CONCLUSION.....	44
RÉFÉRENCES.....	45
ARTICLE.....	53
ANNEXES.....	82

Liste des tableaux

Tableau I. ECE/AMP: Probabilités de transition des différents états de santé.....	30
Tableau II. Tibolone: Probabilités de transition des différents états de santé.....	30
Tableau III: Coûts des ressources utilisées dans le traitement des symptômes climatériques.....	33
Tableau IV. Scores d'utilité associés aux états de santé considérés.....	34
Tableau V. Calcul du ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP et à l'option ne rien faire.....	36
Tableau VI. Impact des analyses de sensibilité univariées sur le ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP.....	38
Tableau VII. Impact des analyses de sensibilité bivariées sur le ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP.....	40

Liste des figures

Figure 1. Modèle de Markov décrivant les états de santé à court terme associés à la post-ménopause.....	26
Figure 2. Cumulative rates of persistence with estrogenotherapy (ERT), CEE/MPA and Tibolone.....	79
Figure 3. Cumulative rates of amenorrhoea with CEE/MPA and Tibolone.....	80
Figure 4. Proportion of patients having a reduction of the climacteric symptoms.....	81

Liste des sigles et abréviations

CCHRT: Continuous Combined Hormone Replacement Therapy

FDA: Food and Drug Administration

ECE/AMP: Oestrogènes Conjugués Equins/Acétate de Médroxyprogestérone

CEE/MPA: Conjugated Equine Estrogens/Medroxyprogesterone Acetate

QALY: Quality Adjusted Life Year

PMF: Période Menstruelle Finale

E₂: Estradiol

FSH: Follicle-Stimulating Hormone

THS: Traitement Hormonal Substitutif

SOGC: Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada

MeSH: Medical Subject Headings

OR: Odd Ratio

VMI: Index de Maturation Vaginale

WHI: Women's Health Initiative

RR: Risque Relatif

HERS: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

IMC: Indice de masse corporel

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

3 MSE: Modified Mini-Mental State

CERAD: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease

DS: Déviation Standard

NIH: National Institute of Health

DMO: Densité Minérale Osseuse

WHIMS: WHI Memory Studies

HR: Hazard Ratio

RAND 36: 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

MENQOL: Menopause Quality Of Life

E₂V: Estradiol Valerate

E₂/NETA: Ethinyl Estradiol/ Norethisterone Acetate

SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin

LDL-C: Low Density Lipoprotein - Cholesterol

HDL-C: High Density Lipoprotein – Cholesterol

DXA: Dual X-ray Absorptiometry

NHP: Nottingham Health Profile

Q-LES-Q: Quality of life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire

CIHI: Canadian Institute for Health Information

ERT: Estrogen Replacement Therapy

RAMQ: Régie de l'Assurance Maladie du Québec

DTO: Drug Tariff Online

ICUR: Incremental Cost-Utility Ratio

Dédicace

Mes parents m'ont inculqué plusieurs valeurs, entre autres, la persévérance et l'amour du travail bien fait. Ce sont ces valeurs qui m'ont guidé dans mes choix et qui m'ont permis de faire tout ce chemin. Ils ont effectué un travail formidable en me donnant une excellente éducation. Aussi, je souhaiterais dédier ce mémoire à toute ma famille pour le soutien indéfectible dont ils ont fait preuve à mon égard.

Que Dieu vous bénisse.

Remerciements

Mes remerciements s'adressent, en premier lieu, au Docteur Jean Lachaine, professeur adjoint à la faculté de pharmacie de l'université de Montréal.

Le Docteur Lachaine est une personne attentive, rigoureuse et agréable à vivre. C'est sous sa responsabilité que j'ai réalisé mon mémoire de maîtrise en sciences pharmaceutiques. En plus d'être pédagogue, il a fait preuve de beaucoup de patience à mon égard, ce qui a facilité mon apprentissage à ses côtés. Aussi, j'aimerais lui témoigner toute ma gratitude ainsi que mon admiration.

Je tiens également à remercier le Docteur Sylvie Perreault, professeur agrégé à la faculté de pharmacie de l'université de Montréal. Elle a accepté d'évaluer ce travail et m'a prodigué des conseils, ce qui a contribué à améliorer la qualité du présent mémoire.

En outre, je remercie les membres du jury d'évaluation de ce mémoire pour le temps qu'ils consacreront à le réviser.

A cette liste s'ajoutent tous ceux et celles qui m'auront soutenu dans la réalisation de ce travail. Sans les nommer, je leur témoigne toute ma reconnaissance.

I. CONTEXTE GÉNÉRAL

La ménopause est la cessation permanente des menstruations résultant de la perte de l'activité folliculo-ovarienne¹. C'est une évolution physiologique chez la femme qui s'installe progressivement avec l'âge et qui se situe autour de 51 ans. Elle admet plusieurs stages : la périménopause, la ménopause proprement dite et la post-ménopause¹. Le premier stage advient deux ans avant la période menstruelle finale (PMF) et dure jusqu'à deux ans après cette dernière¹. Quant à la ménopause proprement dite, elle fait référence à la PMF¹. Enfin, la post-ménopause survient après la PMF et dure environ un tiers de la vie d'une femme¹.

En l'an 2000, on estimait à plus de 4.75 millions (17% de la population), le nombre de canadiennes âgées de 50 ans ou plus². On prévoit qu'elles seront 5.6 millions en 2006².

La ménopause se traduit physiologiquement par une diminution accrue du capital ovocytaire, une diminution puis un arrêt de la sécrétion d'estradiol ($E_2 < 20 \text{ pg/ml}$), une élévation du taux de l'hormone folliculostimulante ($FSH > 30 \text{ UI/ml}$), une baisse suivie d'un arrêt de la fertilité et enfin, une persistance de la sécrétion d'androgènes³. En ce qui concerne les manifestations cliniques, le tarissement des oestrogènes est associé à un risque accru de maladies coronariennes, d'ostéoporose, sans occulter les signes d'inconfort qui affectent la qualité de vie des femmes ménopausées et postménopausées (symptômes vasomoteurs, saignements utérins, troubles de sommeil et d'humeur)⁴. A titre d'exemple, une enquête écossaise⁵ (6096 femmes âgées 45-54 ans) a montré que 84% des femmes participant à l'étude éprouvaient au moins un des symptômes ménopausiques classiques. Parmi ces dernières, 45% considéraient ces symptômes comme un problème⁵.

La ménopause advient au moment de la PMF, ce que l'on ne peut établir avec certitude que rétrospectivement, une année ou plus après cet événement¹. En outre, l'on considère qu'une mesure du niveau de FSH, supérieure à 40 mUI/mL, constitue un diagnostic confirmant qu'une femme est ménopausée. Cette valeur a été choisie car elle correspond à environ 2 écarts type au-dessus du pic périovulatoire des niveaux de FSH, chez les femmes ayant des cycles menstruels réguliers⁶.

Face à la symptomatologie de la ménopause, plusieurs approches existent. Celles-ci incluent les modifications des habitudes de vie, les traitements ne nécessitant pas de prescription et ceux qui en requièrent⁷. Ce dernier groupe est subdivisé en deux sous-groupes,

à savoir les agents non hormonaux et les agents hormonaux; le traitement hormonal substitutif (THS) faisant partie de cette dernière catégorie.

Au Canada, la forme de THS la plus prescrite chez les femmes souffrant de symptômes ménopausiques est l'association Oestrogènes Conjugués Equins (ECE)/Acétate de Médroxyprogestérone (AMP) [0.625/2.5 mg/j]⁸. Elle est commercialisée par Wyeth-Canada sous le nom de Premplus[®].

Les lignes directrices de la Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) préconisent que les femmes qui suivent un THS combiné et continue, en l'occurrence le Premplus[®], devraient poursuivre leur traitement sur une période de deux ou trois ans (court terme) afin d'atténuer les symptômes vasomoteurs⁷. De plus, celles-ci devraient consulter régulièrement leur médecin afin de réévaluer leur prescription, la voie et la dose d'administration du THS. Cette démarche ayant pour objectif d'apprécier les risques et les bienfaits potentiels du traitement, tout en songeant aux alternatives efficaces⁷.

L'initiation du THS, chez les femmes ménopausées et/ou post-ménopausées s'avère controversée dans la mesure où il s'accompagne d'une augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires, de cancer du sein et/ou de l'endomètre, ce qui tend à générer des coûts importants pour ces femmes. En effet, une étude économique a été réalisée aux USA en 1999 pour estimer l'utilisation des services de santé ainsi que les coûts défrayés par les femmes post-ménopausées de 45 ans et plus, en ce qui concerne les pathologies cardiovasculaires, l'ostéoporose et les cancers gynécologiques⁹. Les résultats de cette étude ont montré que chez les femmes de 45 ans et plus, ces coûts s'élevaient annuellement à \$186 milliards (dollars US de 1997)⁹. Ceci incluant environ \$60.4 milliards pour les pathologies cardiovasculaires, \$12.9 milliards pour l'ostéoporose et \$5.0 milliards pour les cancers du sein et gynécologiques. Pour chaque condition, l'utilisation des ressources et l'estimation des coûts étaient rapportées pour les hospitalisations, les soins ambulatoires, et les soins à domiciles. L'utilisation des ressources ainsi que la mesure des coûts étaient rapportés par âge et source de paiement. Ainsi, la ménopause constitue un important problème de santé publique, vu sa prévalence épidémiologique et les coûts importants associés à sa prise en charge.

La recherche actuelle se focalise sur le développement d'alternatives à l'hormonothérapie substitutive et, certains médicaments, en l'occurrence la Tibolone, semblent être prometteurs. Comme le THS combiné continue, la Tibolone a une efficacité prouvée dans le contrôle des

symptômes vasomoteurs et dans celui de la déperdition osseuse (diminution de la masse osseuse)¹⁰. C'est un dérivé synthétique proche de la 19 norethisterone qui a une action androgénique, oestrogénique et progestative¹¹. La Tibolone est administrée en une prise orale quotidienne, à la dose de 2.5 mg qui représente la dose la plus efficace pour le traitement des symptômes vasomoteurs. Elle est rapidement métabolisée en trois stéroïdes dérivés: la 3 α -hydroxytibolone (3 α -OH-tibolone), la 3 β -hydroxytibolone (3 β -OH-tibolone) et le Δ 4-isomère¹². Cette conversion varie selon l'équipement enzymatique des tissus cibles et correspond donc à une activité tissu-spécifique¹¹. Par ailleurs, la Tibolone apparaît dans le plasma 30 minutes après son absorption et atteint son pic de concentration après 4 heures¹². Elle est métabolisée en grande partie dans le foie et est excrétée dans l'urine et les fèces¹². Sa demi-vie plasmatique est de 45 heures¹². La Tibolone est commercialisée en Europe sous le nom de Livial® (NV Organon, Oss, The Netherlands). Cependant, elle n'est pas encore approuvée au Canada.

Bien que l'efficacité de la Tibolone soit documentée dans la littérature, peu d'informations existent en ce qui concerne son impact économique. Des études pharmacoéconomiques, pour éclairer la prise de décision des politiques quant à la prise en charge des femmes post-ménopausées, s'avèrent opportunes.

II. ÉTAT DES CONNAISSANCES : ASPECT CLINIQUE

1. Démarche de la revue de littérature clinique

La revue de littérature clinique consistait à identifier les études cliniques, les méta-analyses ainsi que les revues cliniques, réalisées sur le Premplus[®] et/ou le Livial[®]. Pour ce faire, une recherche documentaire sur MEDLINE, avec un horizon temporel allant de 1982 à nos jours a été faite. Les mots clés utilisés pour le Medical Subject Headings (MeSH) étaient : Hormonothérapie substitutive, ménopause, Tibolone, symptômes climatiques, saignements utérins, cancers, ostéoporose et maladies cardiovasculaires. Il faudrait préciser que, pour certaines recherches, les mots clés ont été combinés.

2. Traitement hormonal substitutif (Premplus[®])

a. THS et symptômes climatiques [voir annexe I-1]

Trois études cliniques¹³⁻¹⁵, qui traitaient du THS (Premplus[®]) et des symptômes climatiques, ont été analysées. Le choix du Premplus[®] tient au fait qu'il représente l'alternative susceptible d'être remplacée par la Tibolone.

La première étude clinique, réalisée par Barnabei VM et al¹³, avait pour but d'évaluer la fréquence et la sévérité des symptômes ménopausiques ainsi que la réponse au THS chez des femmes âgées de 55 à 88 ans, ayant une moyenne d'âge de 65 ans. La population cible était composée de 2763 femmes post-ménopausées, non hystérectomisées, ayant des pathologies coronariennes établies et suivies sur une période de 4 ans. Les produits à l'étude étaient l'association ECE/AMP (0.625/2.5 mg/j) et le placebo. Par ailleurs, les auteurs ont défini l'amélioration des symptômes comme étant des changements de symptômes du stade très fréquents à légèrement à fréquent ou à aucun symptôme ainsi qu'un changement de symptômes du stade quelques peu fréquents à aucun symptôme, ceci après 1 an de traitement.

Les résultats de cette étude ont montré qu'après la première année, il y avait une réduction statistiquement significative ($P < 0.001$) de la proportion des bouffées de chaleur dans le groupe ECE/AMP par rapport au groupe placebo. En effet, dans le groupe ECE/AMP, 12% des patientes connaissaient une réduction importante de leurs symptômes contre 2% dans le groupe placebo.

Par suite, l'étude de Greendale GA et al¹⁴ avait pour objectif d'évaluer l'impact du placebo, des ECE ainsi que celui de trois régimes d'oestrogène-progestine [ECE+AMP

cyclique (cyc), ECE+AMP continu (con) et ECE+Progestérone Micronisée cyclique (ECE/PM)] sur les symptômes ménopausiques. Les ECE étaient utilisés à la dose de 0.625 mg par jour. L'AMP cyclique était, quant à lui, utilisé à la dose de 10 mg pendant 12 à 28 jours par mois. En ce qui concerne l'AMP continu, il était utilisé à la dose de 2.5 mg par jour. Enfin, la progestine micronisée cyclique étaient utilisée à la dose de 200 mg pendant 12 à 28 jours par mois. La population cible était composée des femmes post-ménopausées (875) âgées de 45 à 64 ans, ayant un utérus intact, suivies pendant trois ans. Après un an, chaque traitement actif a démontré un effet protecteur, statistiquement significatif, sur les symptômes vasomoteurs comparativement au placebo [rapport de cotes (OR) - ECE : 0.28 (0.16-0.48) ; ECE+AMP (cyc) : 0.23 (0.13-0.40) ; ECE+AMP (con) : 0.17 (0.09-0.32) ; ECE+MP : 0.21 (0.12-0.37)]. Il n'y avait aucun avantage additionnel généré par la combinaison oestrogène-progestine par rapport aux oestrogènes seuls. Néanmoins, les régimes contenant la progestine ont été sensiblement associés à une augmentation des douleurs au niveau des seins [(OR) - ECE : 1.16 (0.70-1.93) ; ECE+AMP (cyc) : 2.27 (1.39-3.56) ; ECE+AMP (con) : 1.92 (1.16-3.09) ; ECE+MP : 2.33 (1.46-3.74)]. En outre, comparées aux femmes sous placebo, celles randomisées aux ECE, aux ECE+AMP (cyc) et aux ECE+MP n'ont rapporté aucun gain de poids [ECE : 0.80 (0.54-1.19) ; ECE+AMP (cyc) : 0.69 (0.47-1.03) ; ECE+MP : 0.87 (0.60-1.26)]. Quant aux patientes randomisées à l'AMP, elles ont rapporté moins de gain de poids que celles du groupe placebo [ECE+AMP (con) : 0.61 (0.41-0.91)].

Enfin, l'étude de Utian WH¹⁵, essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle (essai clinique de niveau I), composé de deux mille six cents soixante-treize femmes post-ménopausées, saines et ayant un utérus intact, a été réalisée sur une période de un an. Dans cette étude, il s'est agit d'évaluer l'efficacité de doses inférieures d'ECE et ou d'AMP, pour le soulagement des symptômes vasomoteurs et de l'atrophie vaginale. Les produits à l'étude, en mg/j, étaient les suivants : ECE, 0.625; ECE, 0.625 + AMP, 2.5; ECE, 0.45; ECE, 0.45 + AMP, 2.5; ECE, 0.45 + AMP, 1.5; ECE, 0.3; ECE, 0.3 + AMP, 1.5; placebo. Par ailleurs, les mesures principales de résultats étaient le nombre ainsi que la sévérité des bouffées de chaleur et l'atrophie vaginale. Les patientes ont utilisé des scores pour indiquer la sévérité de chacune des bouffées de chaleur. Ces scores étaient définis comme suit : 1 = léger (une sensation chaude passagère sans transpiration ; ne perturbe pas l'activité), 2 = modéré (une sensation chaude avec transpiration ; ne perturbe pas l'activité) ou 3= sévère (une sensation chaude avec

la transpiration ; perturbe l'activité). Quant à l'atrophie vaginale, elle a été évaluée par le test de Papanicolaou et par l'index de maturation vaginale (VMI).

Les auteurs ont conclu que les groupes sous traitements actifs connaissaient une réduction statistiquement significative ($P < 0.001$) du nombre quotidien moyen et de la sévérité des bouffées de chaleur par rapport au placebo, dès les trois premières semaines après le début de l'étude. De plus, ils ont montré que les doses les plus efficaces des ECE et AMP sont respectivement 0.625 mg et 2.5 mg.

b. THS et risque de maladies cardiovasculaires [voir annexe I-2]

Plusieurs études observationnelles, publiées avant l'étude du WHI (Women's Health Initiative), suggéraient que le THS conférait une protection cardiovasculaire et osseuse aux femmes post-ménopausées. En effet, une méta-analyse¹⁶ du US Preventive Services Task Force suggérait que le THS était un facteur protecteur de maladie coronarienne chez les utilisatrices [Risque Relatif (RR)= 0.80 (0.68-0.95)], et que ce dernier induisait une diminution de la mortalité coronarienne [Risque Relatif (RR)= 0.62 (0.4-0.9)].

L'étude HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)¹⁷, étude randomisée contre placebo, initiée en prévention secondaire cardiovasculaire, était publiée en 1998. La population cible était constituée de deux mille sept cent soixante trois femmes, souffrant d'une pathologie cardiovasculaire connue. Les deux produits à l'étude étaient la combinaison de 0.625 mg/jour d'ECE et de 2.5 mg/j d'AMP et le placebo, pris sur une période moyenne de quatre ans¹⁷. Ces patientes avaient un âge moyen relativement élevé (65 ans) et un surpoids. Les résultats de cette étude ont bouleversé l'ordre des choses dans la mesure où ils étaient contraires à ceux des études observationnelles déjà publiées. En effet, le RR de survenue d'événements coronariens était de $RR=0.99$ (0.81–1.22) sur la durée totale de suivi par rapport à un $RR=1.52$ (1.01–2.29), la première année de traitement. Ces résultats révélaient que l'association ECE/AMP ne constituait pas un traitement de prévention secondaire des pathologies coronariennes. Par ailleurs, la survenue d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) était inchangée dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Par suite, l'étude du WHI (Women's Health Initiative)¹⁸, essai clinique randomisé, contrôlé, était initialement prévue pour une durée de suivi de 8.5 ans. Cette étude, publiée en 2002, comprenait deux bras. Le premier bras était composé de 16 608 femmes post-ménopausées, d'un âge moyen de 63.3 ans (50-79), réparties entre l'association 0.625 mg/jour

d'ECE + 2.5 mg/jour de AMP en continu et le placebo. Quant au deuxième bras, il était composé d'environ 10,000 femmes hystérectomisées, randomisées entre 0.625 mg/jour d'ECE seuls et le placebo. Les critères d'exclusion étaient essentiellement les femmes souffrant d'ostéoporose ou présentant des bouffées de chaleur sévères. Compte tenu de la gravité des effets secondaires observés (incidence trop élevée des cancers du sein et survenue d'événements cardiovasculaires inattendus, majoritairement la première année de traitement) dans le bras numéro 1 de l'étude, l'essai fut interrompu. Ceci a abouti aux conclusions que les ECE+AMP induisait une augmentation significative du risque d'accidents cardiovasculaires chez les femmes post-ménopausées ayant un utérus intact, comparativement au placebo. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution dans la mesure où ils s'appliquent difficilement aux autres types de THS ou aux autres voies d'administration. De plus, la balance bénéfice/risque du THS dans l'étude WHI paraît discutable puisqu'elle ne tient pas compte de l'amélioration de la qualité de vie des patientes, particulièrement par le biais de la disparition des symptômes vasomoteurs.

Après qu'une analyse intermédiaire ait montré que le nombre d'accidents vasculaires cérébraux était significativement augmenté dans le groupe ECE [RR=1.39 (1.10–1.77)], le NIH (National Institute of Health)¹⁹ a interrompu prématurément l'essai concernant le bras oestrogènes seuls de l'étude WHI. Chez ces patientes le risque de maladie cardiovasculaire était inchangé avec le traitement.

c. THS et risque de maladies thromboemboliques [voir annexe I-2]

Dans les deux publications de l'étude WHI (bras 1 et 2), les risques relatifs de pathologie thromboembolique étaient évalués respectivement à : 2.11 (1.58-2.82), soit un excès de 18 événements pour 10 000 femmes-années dans le bras œstrogène + progestine et 1.33 (0.99-1.79), dans le bras oestrogène seul. L'oestrogénothérapie augmente donc le risque de pathologie thromboembolique de façon statistiquement significative. Quant à la combinaison ECE/AMP, on ne peut conclure quant à sa capacité à augmenter le risque de pathologie thromboembolique car le RR qui lui est associé est non significatif. Ceci pourrait être justifié par le fait que l'étude ayant été interrompue avant la durée prévue d'arrêt, elle a manqué de puissance statistique.

d. THS et cancers [voir annexe I-3]

La combinaison ECE+AMP, dans le bras numéro 1 du WHI, a augmenté le nombre total de cancers du sein ($RR = 1.26$ [$1-1.59$]) et cancers invasifs ($RR = 1.24$ [$1.01-1.54$]) par rapport au placebo (RR tenant compte des patientes ayant suivi des THS préalablement à l'étude WHI). L'association ECE+AMP, sur une courte durée, est donc associée à une augmentation du risque de cancer du sein et à une mortalité due au cancer du sein supérieures au groupe placebo. Par contre, dans le bras numéro 2 du WHI, le risque relatif de cancer du sein était de 0.77 [$0.59-1.01$]. Ce résultat non significatif pourrait s'expliquer une fois de plus par le fait que l'étude ayant été interrompue avant la durée prévue d'arrêt, elle a manqué de puissance statistique. Aussi, de nouvelles études seraient les bienvenues afin de clarifier le rôle de l'AMP dans la différence observée entre les deux bras de l'étude du WHI¹¹.

Quant au cancer colorectal, l'étude WHI a montré que le THS en réduisait le nombre. En effet, le RR associé à la prise du THS en ce qui concerne le cancer colorectal était de 0.63 [$0.43-0.92$]. Autrement dit, le THS a un effet protecteur sur le cancer colorectal.

e. THS et ostéoporose [voir annexe I-4]

Le THS a montré son efficacité dans la prévention de l'ostéoporose, dans l'étude WHI. En effet, Cauley et al²⁰ ont évalué l'impact du THS sur la prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées incluses dans l'étude WHI. Le THS étudié était l'association ECE/AMP (0.625 mg/ 2.5 mg) avec une durée de suivi de 5.2 ans. Il en est ressorti que le risque total de fracture connaissait une diminution de 24% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo ($RR = 0.76$; $0.69-0.83$). Par ailleurs, la densité minérale osseuse (DMO), au niveau de la hanche, était augmentée de 3.7% , contre un gain de 0.14% dans le groupe placebo ($p < 0.001$). Toutefois, il est important de noter qu'il n'existe pas de relation de cause à effet entre l'augmentation de la DMO et la prévention de fractures. En outre, l'augmentation de cette DMO existait dans tous les sous-groupes étudiés, indépendamment des facteurs de risque d'ostéoporose. Par contre, l'indice global n'était pas amélioré chez les femmes les plus à risque. Enfin, une diminution significative du risque de fracture du col fémoral a été observée dans le bras oestrogènes seuls de l'étude WHI ($RR = 0.61$ [$0.41-0.91$]).

f. THS et risque de pathologies cérébrales [voir annexe I-5]

Trois essais cliniques²¹⁻²³ de niveau I [WHI Memory Studies (WHIMS)] traitant de l'évolution des fonctions cérébrales des femmes enrôlées dans l'étude WHI ont été publiés. Le premier étudiait l'impact de l'association ECE/AMP (0.625mg/2.5 mg) sur les risques de démence, chez une population cible de 4532 femmes post-ménopausées, âgées de 65 ans ou plus et suivies pendant 4.05 ans. La deuxième étude traitait des effets de l'association ECE/AMP (0.625mg/2.5 mg) sur les fonctions cognitives, chez une population cible de 4532 femmes post-ménopausées, âgées de 65 ans ou plus et suivies pendant 4.2 ans. La dernière étude, dont l'objectif était de déterminer l'impact de l'association ECE/AMP (0.625mg/2.5 mg) sur le risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), chez une population cible de 16608 femmes post-ménopausées, âgées de 50 à 79 ans, suivies pendant 5.6 ans.

Dans la première étude²¹, le protocole d'évaluation des démences était divisé en 4 étapes. Dans la première étape, les patientes devaient compléter le Modified Mini-Mental state (3MSE) au début de l'étude puis à chaque année. Cet outil permet d'évaluer la fonction cognitive en général ainsi tout changement qui la touche. Par suite, les patientes devaient subir les tests du Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Ces tests avaient pour but de mesurer l'élocution, la mémoire et l'apprentissage. Dans l'étape 3, les patientes étaient évaluées par des neurologues, psychiatres ainsi que des médecins spécialisés en gériatrie. Ceux-ci étaient chargés d'évaluer les données collectées de l'étape 1 à l'étape 2 afin de classer les patientes en trois groupes : les patientes ne souffrant pas de démence, celles souffrant de déclin cognitif léger et celles souffrant de démence probable. Enfin, toutes les patientes classées dans le groupe démences probables devaient passer à l'étape 4 pour subir différents tests de laboratoires afin de confirmer le diagnostic des médecins.

Dans cette étude, les médecins ont dénombré quarante démences probables (dont 20 Alzheimer) dans le groupe THS contre 21 (dont 12 Alzheimer) dans le groupe placebo, soit un RR de 2.05 (1.21–3.48)²¹. L'association ECE/AMP semblerait augmenter le risque de démence chez les femmes âgées de plus de 65 ans.

La deuxième étude, réalisée par Rapp et al²², a évalué les fonctions cognitives chez les femmes post-ménopausées à travers le test Modified Mini-Mental State également. Les femmes sous THS étaient plus nombreuses (6.7%) à voir leurs fonctions cognitives diminuer

[déclin cognitif ≥ 2 DS (écart-type)] par rapport aux femmes du groupe placebo (4.8%). La différence entre le THS et le placebo n'était pas statistiquement significative ($p=0.008$). Le THS n'a donc pas d'effet protecteur sur les fonctions cognitives, contrairement à ce que suggéraient les études observationnelles.

La troisième étude²³ portait sur la survenue d'AVC dans l'étude WHI, appréciée par des neurologues. Le Hazard Ratio (HR) pour les AVC ischémiques était significatif [1.44 (IC_{95%}, 1.09-1.90)] et pour les AVC hémorragiques, il était non significatif [0.82 (IC_{95%}, 0.43-1.56)]. Wassertheil-Smoller et al²³ ont donc montré que le THS administré chez des femmes âgées de 50 à 79 ans était à l'origine d'une majoration du risque d'AVC ischémiques allant de 1.3% sous placebo à 1.8% sous THS, soit une augmentation de 44 % pour une durée de suivi de 5.6 ans.

g. THS et qualité de vie [voir annexe I-6]

Une des grandes faiblesses de l'étude WHI était le fait que la balance bénéfice/risque analysée dans cette étude, ne tienne pas compte de la dimension qualité de vie. A cet effet, Hays J et al²⁴ ont évalué cet aspect dans un essai clinique randomisé contrôlé via. La population cible était un sous-groupe de celle du bras numéro 1 de l'étude WHI. Les auteurs ont utilisé une échelle non spécifique (RAND 36) pour mesurer la qualité de vie en général et l'état fonctionnel. Pour les symptômes de dépression, ils étaient évalués via échelle développée par Burnam et al²⁵. Par ailleurs, la qualité du sommeil était mesurée par le Insomnia Rating Scale, échelle développée et validée pour les besoins du WHI. Enfin, la fonction sexuelle et la fonction cognitive étaient évaluées respectivement par une échelle subjective à 4 questions, par le test Modified Mini Mental State.

Les résultats de cette étude ont révélé l'absence d'effet global cliniquement significatif chez des femmes asymptomatiques. Seule une amélioration modeste était démontrée pour trois items sur 13: activité physique, douleur, qualité du sommeil (statistiquement significatif à 1 an mais plus à 3 ans). Ces résultats portent sur la population générale de l'étude WHI dont avaient été exclues les patientes aux bouffées de chaleur les plus sévères. De plus, l'échelle utilisée dans cette étude n'est probablement pas la plus adaptée pour mesurer les changements en terme de qualité de vie. D'autres échelles, comme le Menopause Quality of Life (MENQOL) questionnaire, auraient fourni des résultats plus pertinents.

3. Tibolone (Livial®)

a. Tibolone et ses effets sur les symptômes climatiques [voir annexe I-7]

Dans cette section, nous avons analysé les études cliniques comparant la Tibolone au placebo²⁶⁻³¹, puis celles comparant la Tibolone au THS^{32,33}.

Dans l'étude de Kicovic et al²⁶, il s'est agit d'évaluer l'efficacité de 2.5 mg/j d'Org OD 14 (Tibolone) sur les symptômes ménopausiques comparativement au placebo. C'est essai clinique randomisé, en double aveugle, chassé-croisé a été réalisé chez une population de 82 femmes souffrant de symptômes ménopausiques. La durée d'administration de chaque traitement était de 16 semaines sans période de *wash-out*.

Les auteurs ont conclu que la Tibolone engendre une réduction statistiquement significative des symptômes ménopausiques comparativement au placebo ($P < 0.001$). Cependant, cette étude est sujette à plusieurs limites. En effet, la taille de l'échantillon considérée paraît petite pour mesurer une différence statistiquement significative entre les deux produits en comparaison. De plus, le taux de sortie d'étude est assez important (25%), ce qui réduit considérablement l'échantillon de patientes au départ. Enfin, aucune période de *wash-out* n'a été considérée. On ne peut donc attribuer la réduction des symptômes ménopausiques à la Tibolone.

L'étude de Cittadini et al²⁷, dont l'objectif était de déterminer l'innocuité de la Tibolone (2.5 mg/j), a été réalisée chez 60 femmes ménopausées suivies pendant 16 semaines. Cet essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle n'a pas révélé d'effets secondaires notables associés à la prise de la Tibolone. De plus, les auteurs ont mentionné qu'il n'y avait pas d'hyperplasie au niveau de l'endomètre. Les résultats de cette étude doivent être analysés avec précaution dans la mesure où la taille de l'échantillon est petite et la durée de l'étude est courte. Les effets de la Tibolone, à long terme, comme l'hyperplasie de l'endomètre ne peuvent être observés dans cette étude.

Dans les essais cliniques de Nevinny-Stickel²⁸, de Bedenek-Jaszmán²⁹ et de Laan et al³⁰, l'objectif primaire était de comparer les effets de la Tibolone à ceux du placebo en ce qui a trait aux symptômes climatiques. L'étude de Nevinny-Stickel était un essai clinique randomisé, contrôlé, chassé-croisé réalisé chez une population cible de 35 femmes ménopausées âgées de 48 ans à 69 ans. Quant à celles de Bedeneck-Jaszmán et de Laan et al, ces études étaient randomisées, contrôlées, en double aveugle réalisées respectivement chez

des populations cibles de 60 femmes ménopausées âgées de 44 ans à 61 ans et de 38 femmes post-ménopausées âgées de 65 ans et plus, avec une durée de suivi variant de 12 à 48 semaines. Les résultats indiquaient que la Tibolone induisait une réduction significative des symptômes climatiques. Toutefois, l'importance de ces changements n'a pas été rapportée car ces derniers étaient appréciés grâce à une échelle subjective de score, allant de 0 à 3 (0: pas de symptômes, 1: symptômes légers, 2: symptômes modérés et 3: symptômes sévères). Par ailleurs, la petite taille d'échantillon de ces études ainsi que leur courte durée justifient les résultats peu précis de ces études.

Quant à l'étude de Landgren et al³¹, essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle, elle a été réalisée pour évaluer la dose optimale de la Tibolone ayant un impact clinique en terme de réduction des symptômes climatiques. La population cible était composée de 775 femmes post-ménopausées âgées de 40 à 60 ans. Les différentes doses étudiées étaient de 0.625 mg, 1.25 mg, 2.5 mg et 5 mg pris quotidiennement pendant 12 semaines.

Les résultats de cette étude ont montré que les doses de 1.25 mg, 2.5 mg et de 5 mg étaient plus efficaces que le placebo. En effet, 87.7% et 83.9% des femmes ont respectivement connu une réduction de bouffées de chaleur et de sueurs nocturnes, comparativement au placebo (55% et 57.3%), à la dose de 2.5 mg. Ces résultats étaient statistiquement significatifs à $p < 0.0001$. Par ailleurs, les auteurs ont conclu que cette dose était celle qui était optimale dans la mesure où elle était la plus efficace qui induisait le minimum d'effets secondaires.

Deux essais cliniques^{32,33} ont comparé la Tibolone au THS, sur les symptômes climatiques. L'étude de Crona et al³², randomisée, en double aveugle et chassé-croisé, a été réalisée chez 20 patientes âgées de 27 à 37 ans, ayant subi une oophorectomie et suivies sur une période de 18 semaines. L'objectif était de comparer les effets de l'Org OD 14 (2.5 mg/j) à ceux du valérate d'oestradiol [(E₂V); 2 mg/j] et du placebo, sur les symptômes climatiques. Les symptômes climatiques et les troubles d'humeur étaient évalués par des scores sur une échelle de mesure standardisée, subdivisée en trois groupes (1: aucun symptôme ; 2: symptômes légers à modérés ; 3: symptômes sévères).

Les résultats de cette étude ont montré qu'il n'y avait aucune différence en terme d'efficacité entre la Tibolone et le valérate d'estradiol (E₂V), sur les symptômes climatiques et l'humeur. Néanmoins, ceux-ci étaient plus efficaces que le placebo sur les items considérés plus haut. Ces résultats ne sont pas applicables au contexte actuelle (pratique médicale) car

cette étude a été réalisée en 1988 et ni la population cible, ni la taille de l'échantillon ne correspondent à celles que nous étudions. Enfin, aucune période de *wash-out* n'a été considérée et le taux de sortie d'étude n'a pas été rapporté.

Par contre, l'étude de Hammar et al³³ représente pratiquement la seule étude dans laquelle une comparaison est faite entre la Tibolone et le 17 β estradiol plus acétate de norethistérone (E₂/NETA). L'objectif de cette étude était de comparer les effets des deux traitements dans le contrôle des symptômes ménopausiques, des épisodes de saignements utérins, des effets secondaires et de leur innocuité. La population à l'étude était des femmes (437) post-ménopausées, non hystérectomisées, âgées de 53 ans et plus, suivies pendant 48 semaines. Les symptômes ménopausiques (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes, sécheresse vaginale) étaient évalués via une échelle subjective subdivisée en cinq catégories : 1: aucun symptôme ; 2: symptômes légers ; 3: symptômes modérés ; 4: symptômes sévères et 5: symptômes très sévères.

Les résultats ont montré que la Tibolone et le E₂/NETA induisaient une réduction des symptômes climatiques respectivement dans 65.9% ($p < 0.0001$) et 62.2% ($p < 0.0001$) des cas. Toutefois, la différence entre les deux produits, en terme d'efficacité, n'était pas statistiquement significative ($p = 0.516$). De plus, il y avait un taux de sortie d'étude de 25% ainsi qu'une incidence cumulative de saignements utérins nettement moins élevée ($P < 0.0001$) avec la Tibolone, en comparaison à E₂/NETA, principalement pendant les six premiers cycles de traitement³³.

b. Tibolone et ses effets sur la fonction sexuelle [voir annexe I-7]

Dans cette section, les effets de la Tibolone sur la fonction sexuelle ont été évalués. En effet, du fait de son action androgénique, la Tibolone pourrait avoir des effets sur les récepteurs androgéniques au niveau du cerveau. Ces effets pourraient donc être perçus au niveau de la libido. Comme dans la précédente section, nous avons analysé les études comparant la Tibolone au placebo^{28,30}, puis celle la comparant au THS^{32,33}.

Dans l'étude de Nevinny-Stickel²⁸ et dans celle de Laan et al³⁰, l'objectif secondaire était de tester l'efficacité de la Tibolone sur la fonction sexuelle. Nevinny-Stickel a mesuré l'intensité d'amélioration de la fonction sexuelle par le biais du McCoy Sex Scale Questionnaire. Laan et al³⁰, quant à eux, se sont focalisés sur l'évaluation du débit sanguin vaginal au cours de stimulations érotiques par des films et sur celles du désir sexuel et de la

réactivité émotionnelle. Le débit sanguin vaginal était mesuré par photopléthysmographie et le McCoy Sex Scale Questionnaire était administré aux patientes pour évaluer leur désir sexuel ainsi que leur réactivité émotionnelle.

Les résultats de l'étude de Nevinny-Stickel ont révélé que la Tibolone n'avait aucun effet sur la fonction sexuelle comparativement au placebo. Quant à celle de Laan et al, les auteurs ont rapporté une augmentation de l'amplitude des contractions vaginales au cours de la projection de films érotiques comparativement au placebo. De plus, une augmentation du désir sexuel et de la réactivité émotionnelle a été constatée dans le groupe traité à la Tibolone. Cependant, 66% des patients savaient qu'ils étaient sous traitement actif. Ceci tend donc à biaiser les résultats de cette étude.

Nathorst-Böös et al³⁴ ainsi que Dören et al³⁵ ont comparé la Tibolone au THS en ce qui concerne la fonction sexuelle. Dans l'étude de Nathorst-Böös et al, essai clinique randomisé, en double aveugle, l'objectif était de comparer les effets de la Tibolone (2.5 mg/j) et ceux de la combinaison E₂ (2 mg/j) /NETA (1 mg/j) sur la fonction sexuelle. La population cible était de 437 femmes post-ménopausées âgées de 53 ans et plus, suivies sur une période de 48 semaines. Les divers aspects de la fonction sexuelle ont été évalués par administration de la version suédoise du McCoy Sex Scale Questionnaire (7 items).

Les auteurs de cette étude ont rapporté une amélioration de la fonction sexuelle dans 5 items sur 7 du McCoy Sex Scale Questionnaire avec la combinaison E₂ /NETA tandis que dans le cas de la Tibolone, tous les aspects de la fonction sexuelle ont connus une amélioration. Une différence statistiquement significative a été observée pour les items fréquence des rapports sexuels, plaisir et satisfaction sexuels ($P < 0.05$). Cependant, aucun groupe contrôle n'a été considéré dans cette étude. La présence d'un groupe contrôle aurait permis une meilleure appréciation des améliorations induites par les deux produits comparés. De plus, un taux important de sortie d'étude a été rapporté. Ceci contribue à diminuer la taille d'échantillon et par conséquent pourrait diminuer la puissance statistique de l'étude.

Dören et al ont aussi testé l'impact de la Tibolone (2.5 mg/j) et de la combinaison 17-beta-estradiol (2 mg/j) + acetate de norethindrone (1 mg) [E/NA] sur les paramètres sériques androgéniques, dans un essai clinique randomisé, en double aveugle. L'étude concernait 100 femmes post-ménopausées âgées de 45 ans et plus, suivies sur une période de un an. La mesure des paramètres sériques concernait la testostérone totale, le sulfate de

dehydroépiandrosterone (DHEAS), l'androstènedione, la FSH, la *Sex-Hormone-Binding-Globulin* (SHBG) et la testostérone libre.

Les auteurs ont rapporté que la Tibolone diminue les taux de SHBG, augmente légèrement la testostérone libre. Autrement dit, la Tibolone a un effet positif sur le mécanisme de production de paramètres sériques androgéniques. A l'opposé, la combinaison E/NA a engendré une augmentation de la production de SHBG, ce qui a pour conséquence de baisser de les taux de testostérone libre.

c. Tibolone et ses effets sur les saignements vaginaux et l'endomètre [voir annexe I-8]

Comme dans les sections précédentes, nous allons discuter les études dans lesquelles une comparaison de la Tibolone a été faite avec le placebo³⁶ puis nous discuterons celles comparant la Tibolone au THS^{33,37-39}.

Berning et al³⁶ ont étudié la corrélation entre les saignements vaginaux et le taux d'oestrogène et celle entre ces saignements et la morphologie de l'endomètre chez 94 femmes nouvellement post-ménopausées, sous traitement à la Tibolone (1.25 mg/j et 2.5 mg/j). Ces femmes étaient âgées de 50 ans et plus et celles-ci étaient suivies sur une période de 96 semaines, dans un essai clinique randomisé contrôlé. Une mesure du niveau d'oestradiol était effectuée tous les trois et la morphologie de l'endomètre était évaluée après chaque épisode de saignement vaginal, via la méthode de curettage par aspirateur Vabra.

Les résultats de l'étude sont les suivants : 51% et 44 % des femmes post-ménopausées ont fait l'expérience d'au moins un épisode de saignement vaginal respectivement quand elles étaient traitées à la dose de 2.5 et de 2.25 mg/j. Dans le groupe placebo, la proportion de femme ayant eu des saignements vaginaux était de 22%. La différence entre le placebo et la dose 2.5 mg/j de Tibolone, en terme de proportion de saignements causée, était statistiquement significative à $p < 0.05$. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie entre la Tibolone, le niveau d'oestradiol et la stimulation de l'endomètre.

Par suite, Hammar et al³³ ont comparé les effets de la Tibolone (2.5 mg/j) et ceux de l'E₂ (2 mg/j)/NETA (1 mg/j) sur les symptômes ménopausiques, les épisodes de saignements et le profil de sécurité. Le nombre d'épisodes de saignements était rapporté par les patientes. Les auteurs ont rapporté un nombre de jours moyen de saignements inférieur avec la Tibolone [5.7 (0 ; 94)] par rapport à l'E₂/NETA [12.6 (0 ; 123)]. La différence entre la Tibolone et

l'E₂/NETA, en terme de nombre de jours moyen, a atteint un niveau de signifiante de $p < 0.0001$.

Winkler U³⁷ et al avait comme objectif secondaire de comparer la Tibolone (2.5 mg/j) et l'E₂ (2 mg/j)/NETA (1 mg/j) en ce qui a trait au profil de saignement. C'est un essai clinique randomisé, en double aveugle, effectué chez une population cible de 60 femmes âgées de 45 à 70 ans. Les patientes sous traitement à la Tibolone étaient moins nombreuses à expérimenter de épisodes de saignements (25%) que celles sous traitement à l'E₂/NETA (50%). Toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = .176$).

Al-Azzawi F et al³⁸ ont comparé les effets de l'association Valérate d'estradiol micronisé (2 mg/j) + Norethisterone (0.7 mg/j) à ceux de la Tibolone (2.5 mg/j) sur les symptômes vasomoteurs, les lipoprotéines et le profil de saignements, dans un essai clinique randomisé, ouvert. La population cible était composée de 235 femmes post-ménopausées dont l'âge moyen était de 53.8 ans. Les épisodes de saignements étaient rapportés par les patientes, selon la gravité via une échelle subjective, sous forme de scores. Quatre grades structurent cette échelle : 0 indiquant l'absence de saignement, 1 indiquant l'occurrence de faible écoulement de sang, 2 indiquant l'occurrence d'épisodes de saignements légers et 3 et 4 indiquant respectivement l'occurrence d'épisodes de saignements modérés et sévères.

Cette étude, réalisée sur une période de 12 mois, a révélé les résultats suivants : le nombre d'épisodes de saignements, le nombre de jours de saignements ainsi que les scores associés aux saignements étaient significativement élevés dans le groupe THS par rapport au groupe Tibolone ($P < 0.05$), durant les 3 premiers mois uniquement. Dans les mois subséquents, la différence entre les produits était non significative.

Enfin, Huber J et al³⁹ ont comparé la Tibolone (2.5 mg/j) aux ECE/AMP (0.625/2.5 mg/j) en ce qui a trait au profil de saignements, la qualité de vie et le profil de sécurité, dans un essai clinique randomisé, en double aveugle. La population cible était composée de 501 femmes post-ménopausées, âgées de 53 à 64 ans, évaluées sur une période de un an. La durée de traitement était subdivisée en 12 cycles de un mois, regroupés en période de trois mois. Les épisodes de saignements étaient rapportés, dans des carnets élaborés à cet effet, par les patientes. L'évaluation de ces épisodes de saignements était faite à chaque visite (3 mois; 6 mois; 12 mois).

Les résultats de cette étude ont montré que pour les cycles de traitement 4 à 6, la Tibolone engendrait un taux de saignements de 15% et les ECE engendraient un taux de 26.9%. La différence entre les deux produits (11.9%), en terme de taux de saignements, était statistiquement significative à $P < 0.005$. De plus, la Tibolone induisait une incidence de saignements cumulatifs significativement moins élevée (36.1%) comparativement aux ECE/AMP (51.2%), à un an. Toutefois, la différence entre ces deux taux n'a pas été testée de façon statistique.

d. Tibolone et ses effets sur les lipides [voir annexe I-9]

Actuellement, aucun marqueur clinique définitif n'est utilisé dans les essais cliniques randomisés concernant les effets de la Tibolone sur les maladies cardiovasculaires⁴⁴. Cependant plusieurs études^{29,40-44} ont investigué l'impact de la Tibolone sur des marqueurs intermédiaires, à savoir les lipides (LDL-C, HDL-C, triglycérides, lipoprotéines) et les facteurs de coagulation (hémoglobine, plasminogène, anti-thrombine), marqueurs utilisés généralement pour inférer sur les bénéfices ou risques encourus par les patientes en terme de maladies cardiovasculaires.

Dans ces essais cliniques, randomisés, contrôlés en double aveugle, l'âge des patientes ainsi que la durée de suivi variait respectivement entre 38 et 67 ans et 12 et 104 semaines. Toutefois, les résultats de ces études étaient proches. En effet, ils ont révélé que la Tibolone induisait une diminution de l'HDL-C (environ 30%), diminution du cholestérol total (15% environ) et des triglycérides (16 à 40%) ainsi qu'un effet neutre au niveau de l'apoprotéine B et de la lipoprotéine (a). Pour ce qui est des facteurs de coagulation, les résultats étaient mitigés. Cependant, on peut retenir une augmentation des taux d'antithrombine, du plasminogène et d'hémoglobine.

Deux essais cliniques ont comparé la Tibolone et le THS en ce qui a trait à leur impact sur le métabolisme lipidique^{38,45}.

Al-Azzawi F et al³⁸ avait comme objectif secondaire de comparer les effets de l'association valérate d'estradiol micronisé (2 mg/j) + norethisterone (0.7 mg/j) à ceux de la Tibolone (2.5 mg/j) sur les symptômes des lipoprotéines, dans un essai clinique randomisé, ouvert. Les auteurs ont constaté que les deux traitements réduisaient de façon significative le cholestérol total à 3, 6 et 12 mois ($P < 0.001$). En effet, cette réduction passe de 241.9 à 214.8 mg/100ml pour l'association valérate d'estradiol micronisé + norethisterone et de 238 à 216.7

mg/100 ml pour la Tibolone. Les deux produits engendraient une diminution statistiquement significative ($P < 0.001$) de l'HDL-C. Toutefois, l'ampleur de la diminution était plus marquée chez le groupe Tibolone (30%) que le groupe THS (16%). Enfin, les deux traitements réduisaient les taux de triglycérides. Cette réduction a atteint un niveau de signifiante statistique uniquement que dans le cas de la Tibolone.

Dans l'étude réalisé par Baracat et al⁴⁵, l'objectif secondaire était de comparer les effets des ECE/AMP (0.625/5 mg/j) et la Tibolone (2.5 mg/j) sur le profil lipidique pendant 13 cycles de traitement d'un mois. C'est un essai clinique randomisé, ouvert effectué chez 85 femmes post-ménopausées âgées de 45 à 65 ans. Les taux sériques des lipides étaient évalués au début du traitement, à 6 et à 13 mois.

Les auteurs ont observé que les ECE/AMP induisaient une diminution significative du taux de cholestérol total (5.6% ; $P < 0.05$), du LDL-C (7.5% ; $P < 0.05$), des triglycérides (5.2% ; $P < 0.05$) et une augmentation du taux de HDL-C. Quant à la Tibolone, elle induisait une augmentation du taux de LDL-C (19.2%) et une diminution des taux de cholestérol total (0.7%), de HDL-C (8.5% ; $P < 0.05$) et des triglycérides (13.7% ; $P < 0.05$).

En conclusion, les effets de la Tibolone sur les facteurs de l'hémostase chez les femmes post-ménopausées suggèrent une fibrinolyse accrue et un processus de coagulation inchangé. Ceci peut s'avérer bénéfique et pourrait même équilibrer l'effet potentiellement négatif de la diminution du taux de HDL-C.

e. Tibolone et l'ostéoporose [voir annexe I-10]

Les études cliniques analysées dans cette section concernent uniquement des essais cliniques contre placebo⁴⁸⁻⁵¹ dans la mesure où nous n'avons pas trouvé d'études cliniques ayant des résultats probants, dans lesquelles une comparaison serait faite entre la Tibolone et les différents régimes de THS, en ce qui à trait à l'ostéoporose.

Les études cliniques, réalisées par Lindsay et al⁴⁸, Berning et al⁵⁰, Gallagher et al⁵¹, avaient pour but de tester l'efficacité de la Tibolone chez des femmes post-ménopausées en santé, à travers des essais randomisés, contrôlés, en double aveugle. La durée des études était la même, 96 semaines et l'âge des patientes était sensiblement le même (50-52 ans). Toutefois, dans les études de Berning et de Gallagher, deux doses de Tibolone (1.25 et 2.5 mg/j) étaient testées contrairement à celles de Lindsay (2.5 mg/j uniquement).

Les résultats de ces études sont variables en ce sens que Lindsay et al n'ont rapporté aucun changement au niveau de la densité minérale osseuse des os métacarpiens. Par contre, Berning a rapporté une augmentation de la densité minérale osseuse lombaire et au niveau des phalanges respectivement à hauteur de 15 et 7%, pour les deux doses de Tibolone. Quant à Gallagher et al, ils ont rapporté une augmentation de DMO lombaire de 3 %. La différence entre ces résultats réside dans le type d'outil utilisé pour mesurer les changements de DMO. En effet, Lindsay et al ont utilisés l'absorptiomètre photonique contrairement à Berning et Gallagher qui ont utilisé respectivement l'absorptiomètre radiographique et l'absorptiomètre aux rayons (DXA).

Ces études cliniques, randomisées, contrôlées, en double aveugle⁴⁸⁻⁵¹ ont évalué les effets de la Tibolone, par rapport au placebo, sur la masse osseuse, chez les femmes post-ménopausées. Chez les femmes post-ménopausées qui prenaient la tibolone, une augmentation de 15% de densité minérale osseuse lombaire a été mesurée par tomographie⁴⁷ et une augmentation nette d'approximativement 3% de densité minérale osseuse lombaire a été mesurée par absorptiométrie aux rayons X (DXA)⁵¹.

Quant à l'étude réalisée par Guesens et al⁴⁹, l'objectif était de tester l'efficacité de la Tibolone (2.5 mg/j) chez des femmes post-ménopausées souffrant d'ostéoporose établie. La durée de l'étude était de 96 semaines et l'âge des patientes était de 68 ans. Les changements de DMO étaient mesurés par DXA.

L'étude a révélé que les patientes incluses dans cette dernière bénéficiaient d'une augmentation nette de densité minérale osseuse lombaire allant de 5 à 12%, comparativement au placebo.

Ces études montrent l'impact positif mais minime de la Tibolone sur la prévention de l'ostéoporose chez les femmes post-ménopausées en santé. Toutefois, très peu de données existent sur les effets de la Tibolone chez des patientes ayant des fractures ostéoporotiques et aussi chez des patientes souffrant d'une récurrence de fractures due à l'ostéoporose.

f. Tibolone et ses effets sur le sein [voir annexe I-11]

Plusieurs chercheurs ont testé l'effet de la Tibolone sur les cellules mammaires⁵²⁻⁵⁶. Ces études ont démontré que la Tibolone a une action antiproliférative et proapoptique sur les cellules mammaires.

L'étude de Hammar et al³³, essai clinique randomisé, contrôlé en double aveugle, avait comme objectif secondaire de tester le profil de sécurité de la Tibolone, en ce qui concerne la mastalgie. Les auteurs ont signalé que la proportion des femmes post-ménopausées qui arrêtaient l'étude à cause des douleurs au niveau des seins était de 0% et de 6.3%, respectivement pour le groupe Tibolone et le groupe E₂/NETA (P<0.05). Cependant, dans cette étude, il n'y avait aucun groupe contrôle (placebo) pour évaluer l'importance des changements induits par les deux produits. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de cette étude.

Par ailleurs, l'étude clinique randomisée, contrôlée, en double aveugle, réalisée par Colacurci et al⁵⁷, avait pour but de tester l'effet de l'association oestrogènes percutanés/acétate de nomogestrol (50 µg : 2 patchs par semaines pendant 3 semaines par mois / 5 mg/j pendant 12 jours par cycle) et celui de la Tibolone (2.5 mg/j) sur le sein. La population cible était composée de 44 femmes post-ménopausées âgées de 48 à 58 ans, ayant un tissu mammaire normal, suivies pendant 48 semaines.

Les résultats de cette étude ont montré que chez les femmes post-ménopausées ayant un tissu mammaire normal, la Tibolone n'affecte pas la densité de cellules mammaires après un an de traitement. Dans cette étude, la Tibolone était comparée à un groupe contrôle et à un groupe traité par un THS. Cependant, cet essai clinique étant de très petite taille (n = 44), il a pu manquer de puissance statistique pour mesurer des effets cliniquement significatifs. De plus, aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'impact de la Tibolone sur le risque de cancer du sein, vu que l'étude a une durée de un an.

g. Tibolone et autres effets

Le profil de sécurité de la Tibolone, en terme d'effets secondaires, a été étudié dans plusieurs études^{45,58,39}. Dans ces études, les effets secondaires les plus communs étaient : mal de tête, douleurs abdominales, prise de poids, saignements vaginaux et douleurs au niveau des seins. Toutefois, les saignements vaginaux et les douleurs au niveau des seins sont

significativement moins fréquents chez les patientes sous Tibolone par rapport à celles sous THS continue⁴⁵. De plus, une étude pré-post incluant 1189 femmes post-ménopausées, élaborée pour confirmer l'efficacité, le profil de sécurité de la tibolone, suggère que le produit réduit de façon significative les symptômes climatiques ainsi que la prise de poids⁴⁴. Cependant, ces résultats sont vraisemblablement sujets à des biais liés au type de devis.

h. Tibolone et qualité de vie [voir annexe I-12]

Les effets bénéfiques générés par la tibolone en ce qui a trait aux symptômes climatiques et urogénitaux, à la fonction sexuelle et à la tendresse du sein, sont des prédictors d'amélioration de la qualité de vie⁴⁷. En effet, deux études cliniques de niveau I^{59,39} ont montré que la Tibolone améliore significativement la qualité de vie des patientes qui l'utilisent. L'étude de Meeuwsen IB et al⁵⁹ avait pour objectif d'évaluer l'influence de la Tibolone sur la qualité de vie de 85 femmes post-ménopausées via le Nottingham Health Profile (NHP), sur une période de un an.

L'analyse des résultats a révélé que la Tibolone améliorait les scores de trois domaines du NHP à savoir le sommeil (19.0–7.2), les réactions émotionnelles (6.8–2.9) et l'ensemble des domaines [domaines confondus (46.8–25.3)] de façon significative ($P < 0.05$). Il faudrait préciser que dans le NHP, plus les scores baissent plus l'amélioration de la qualité de vie, reliée au domaine considéré, est importante. Quand les effets de la Tibolone étaient comparés à ceux placebo, une différence statistiquement significative ($P < 0.05$) était observée pour seulement deux domaines, le sommeil (en faveur de la Tibolone) et la mobilité (en faveur du placebo). Cependant, la taille de l'échantillon étant relativement petite, le NHP pourrait avoir manqué d'autres différences statistiquement significatives entre la Tibolone et le placebo.

Quant à la deuxième étude, réalisée par Huber J et al³⁹, l'objectif était de comparer la Tibolone aux ECE/AMP sur les taux de saignements, la qualité de vie et le profil de sécurité. La qualité de vie était évaluée via le Quality of Life, Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q). Lorsque la Tibolone et les ECE/AMP étaient comparés, seulement deux items [la commande sexuelle et l'intérêt et/ou la performance sexuelle (2.8-3.4)] connaissaient une amélioration statistiquement significative ($P = 0.017$) en faveur de la Tibolone. Ces deux études montrent que la Tibolone a un impact positif sur la qualité de vie des patientes qui l'utilisent.

III. ÉTAT DES CONNAISSANCES : ASPECT PHARMACOÉCONOMIQUE

1. Démarche de la revue de littérature économique

Comme dans le cas de la revue de littérature scientifique, la revue de littérature économique a été réalisée en utilisant MEDLINE. L'horizon temporel considéré était de 1998 à nos jours. Par ailleurs, les mots clés utilisés pour le Medical Subject Headings (MeSH) étaient coûts, évaluation économique, analyse coût-utilité, Livial[®], Premplus[®].

2. Études économiques

Plusieurs études économiques⁶⁰⁻⁶⁵ ont été réalisées sur l'hormonothérapie. Toutefois, seulement trois d'entre elles, à savoir deux études coût-utilité^{63,64} et une étude coût-conséquence⁶⁵ ont été discutées dans cette analyse. Nous avons choisi de discuter ces trois études car elles touchent directement au moins une des deux options à l'étude et ciblent le même type de population, contrairement aux autres études⁶⁰⁻⁶².

Dans l'étude coût-conséquence⁶⁵, l'objectif de l'étude était d'estimer l'impact économique de la Tibolone (2.5 mg) comparativement à l'association 17 β -estradiol (2mg)/ Acetate de norethisterone (1mg) [E₂/NETA]. Pour ce faire, les auteurs ont effectué leur analyse à l'aide d'un modèle de Markov. La perspective considérée était celle du Service National de la Santé avec un horizon temporel de 48 semaines. En ce qui concerne les données cliniques, elles étaient extraites d'un essai clinique multicentrique de niveau 1³⁰, comparant les produits à l'étude et réalisée en Scandinavie. Les données économiques, quant à elles, ont été collectées par le biais d'un panel d'experts composé de 10 omnipraticiens et de 3 gynécologues.

Cette analyse coût-conséquence a révélé que l'utilisation de la Tibolone et de l'association E₂/NETA, pour le contrôle des symptômes climatiques sur une période de 48 semaines, revenait respectivement à 260£ et 239£ par patient. De plus, l'utilisation de la Tibolone en lieu et place de l'E₂/NETA était aussi efficace en terme de contrôle des symptômes (respectivement 65.9 et 62.2% de réduction des symptômes ; p = 0.516) avec une réduction significative des saignements utérins de 36% (P<0.0001). Ceci pour un coût supplémentaire de 21£ [IC_(95%); 3-42].

Les résultats cette étude doivent être interprétés avec précaution car elle admet certaines limites. De prime abord, le modèle de Markov ne peut représenter tous les états de santé imaginables dans la vraie vie. Par suite, les données cliniques proviennent d'un essai clinique, d'où les probabilités de transition utilisées pourraient ne pas correspondre au contexte de

pratique clinique réel. Enfin, l'horizon temporel de cette étude paraît court et ne permet pas d'apprécier les coûts et les effets des traitements en situation réelle.

Dans l'étude de Douglas Coyle⁶³, les auteurs se sont servis d'un modèle de Markov pour évaluer le ratio coût-utilité du FemHRT[®], comparativement au Premplus[®], en première et deuxième intention, chez les femmes ménopausées. Cette étude a été réalisée selon la perspective du système de soins canadien. Les probabilités de transition des états de santé, pour élaborer le modèle, ont été obtenues à partir de deux essais cliniques de niveau 1⁶⁶⁻⁶⁷, l'un comparant les ECE/AMP au placebo et l'autre comparant le FemHRT au placebo. Pour les probabilités de base des fractures de hanche dans la population, les données ont été extraites du « Canadian Institute for Health Information (CIHI) » et de « Statistics Canada » pour l'incidence des fractures de hanche basée sur l'âge. Quant aux sources de coûts, les auteurs ont utilisé le « Ontario Drug Benefit » pour le coût des médicaments. Pour les saignements utérins, les coûts étaient basés sur une ultrasonographie vaginale et un examen pelvien. Pour les symptômes ménopausiques, les auteurs ont assumé que ceux-ci équivalaient au coût de 3 mois de traitement à la clonidine[®] (0.1 mg). Enfin, pour les fractures de hanche, les coûts étaient basés sur une étude de 504 patients en Ontario (Hamilton)⁶⁸.

Les scores d'utilité relatifs aux fractures de hanche et aux saignements utérins étaient obtenus à partir d'une étude sur des patientes atteintes d'ostéoporose, réalisée à l'hôpital d'Ottawa. L'outil utilisé était le pari standard. Pour les symptômes ménopausiques, les scores d'utilité provenaient de l'étude de Daly et al⁶⁹. L'outil utilisé était l'arbitrage temporel.

L'analyse coût-utilité a révélé les résultats suivants. Comparé aux ECE/AMP et à l'option aucun traitement, le FemHRT a été associé à une augmentation des coûts et des QALYs en première comme en deuxième intention. En effet, en première intention, le FemHRT générerait un coût/QALY gagné de 2200 \$ comparé à l'absence de thérapie et un coût/QALY gagné de 16400 \$ comparé aux ECE/AMP. En deuxième intention, le FemHRT générerait un coût/QALY gagné de 900 \$ comparé à l'absence de thérapie et un coût/QALY gagné de 20300 \$ comparé aux ECE/AMP.

Bien que cette étude paraisse bien conduite, il n'en demeure pas moins qu'elle soit sujette à certaines limites. Tout d'abord, les résultats de l'étude se basent sur un modèle de Markov ainsi que sur des données provenant d'essais cliniques. En effet, modèle de Markov est une représentation souvent plus simple de la complexité de la réalité. De plus les données

cliniques extraites des essais cliniques peuvent s'avérer différentes de celles en situation réelle. Enfin, les coûts associés aux saignements utérins ne sont pas clairement justifiés.

Dans l'étude de Botteman et al⁶⁴, réalisée aux Etats-unis, les auteurs ont conduit une analyse pharmacoéconomique comparant 1 mg d'acétate de norethindrone/5µg d'éthinylestradiol (1/5 NA/EE) à l'association 0.625/2.5 ECE/AMP ainsi qu'à la stratégie ne rien faire, pour le traitement de symptômes vasomoteurs modérés à sévères. Un modèle de Markov basé sur la littérature a été développé pour comparer ces trois options en terme de coût et d'utilité. Cette étude a été réalisée selon la perspective du système de soins et tient compte d'un horizon temporel de un an. Les probabilités de transition des symptômes vasomoteurs ont été obtenues à partir d'un essai clinique de niveau 1⁶⁶, comparant 1 mg d'acétate de norethindrone/5 µg d'éthinylestradiol (1/5 NA/EE) à l'association 0.625/2.5 ECE/AMP. Quant à celles des saignements utérins, elles ont été extraites d'un autre essai clinique de niveau 1⁷⁰, comparant les effets des deux produits à l'étude sur l'endomètre. Par ailleurs, les scores d'utilité, associés aux différents états de santé, ont été déterminés à partir de deux études^{69,71} utilisant l'arbitrage temporel comme outil.

En ce qui concerne les coûts, les auteurs ont considéré le coût d'acquisition des produits basés sur les prix de ventes en gros. Pour les saignements utérins, les coûts ont été mesurés selon un scénario dépendant du type des saignements (léger, modéré) des patientes incluses dans l'étude⁷⁰. Pour les symptômes ménopausiques, les auteurs ont supposé que ceux-ci équivalaient au coût de la clonidine® (0.1 mg), comme dans l'étude de Coyle et al.

Les résultats de cette étude ont révélé que le NA/EE est l'option dominante quand ce dernier est comparé aux ECE/AMP. De plus, les coûts par QALY gagné des options (1/5 NA/EE) et (0.625/2.5 ECE/AMP) étaient respectivement de 6200 \$ et 8200 \$ quand ceux-ci étaient comparés à l'option ne rien faire.

L'étude de Botteman et al⁶⁴ contribue à enrichir la littérature économique dans la mesure où elle apporte des informations pertinentes susceptibles d'éclairer les choix entre différents régimes d'hormonothérapie. Toutefois, cette étude étant basé sur un modèle de Markov, elle est sujette aux limites inhérentes à ce modèle de décision.

Selon les données de la littérature, le THS combiné continu (ECE/AMP) et la Tibolone offrent un traitement efficace des symptômes climateriques. Cependant, les taux élevés de saignements utérins associés aux ECE/AMP contribuent à une faible adhésion voire l'arrêt du

traitement³⁹. Aussi, les patientes ne retirent pas tous les bénéfices de leur traitement, ce qui pourrait entraîner une baisse de leur qualité de vie. Par ailleurs, aucune étude n'a évalué l'impact économique de la Tibolone comparativement au THS continue combiné, à court terme. Ces arguments justifient donc la réalisation d'une étude pharmacoéconomique dont l'objectif serait d'estimer l'impact économique de la Tibolone comparativement au THS continue combiné chez les femmes post-ménopausées ayant des symptômes climatiques.

IV. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

1. Objectif principal

Il s'agit d'estimer l'impact économique de l'utilisation de la Tibolone comparativement à l'hormonothérapie substitutive, chez les femmes post-ménopausées souffrant de symptômes climatiques.

2. Objectif spécifique

Il s'agit de réaliser une étude coût-utilité qui comparera la Tibolone (2.5 mg) [Livial[®]] à l'association ECE (0.625mg) + AMP (2.5 mg) [Premplus[®]] pour le contrôle des symptômes climatiques chez les femmes post-ménopausées.

V. MÉTHODOLOGIE

1. Méthode d'analyse

Un modèle de Markov, inspiré de celui élaboré par Coyle D et al⁶³, a été utilisé pour les fins de cette étude. En effet, le choix du modèle de Markov se justifie par le fait que les symptômes climatiques sont pour la plupart récurrents et évolutifs. Par ailleurs, le modèle est subdivisé en trois sous-modèles définis comme suit : la persistance au traitement, les saignements utérins et les symptômes climatiques (Voir figure 1).

La persistance au traitement est caractérisée par deux états potentiels, à savoir être sous traitement ou ne plus l'être. De ce fait, les probabilités de transition sont attribuées selon qu'une femme traitée initialement reste sous traitement ou l'arrête.

Pour les saignements utérins, il y a deux états potentiels : la présence ou l'absence de saignements. La probabilité qu'une femme prenant son traitement fasse l'expérience de saignements utérins a été estimée via les taux cumulatifs d'aménorrhée par cycle de 3 mois de traitement.

En ce qui concerne les symptômes climactériques, on peut distinguer deux états potentiels : présence de symptômes vers réduction de symptômes. Les femmes évoluent vers les différents états à la fin de chaque cycle de traitement, les probabilités de transition étant fonction du traitement.

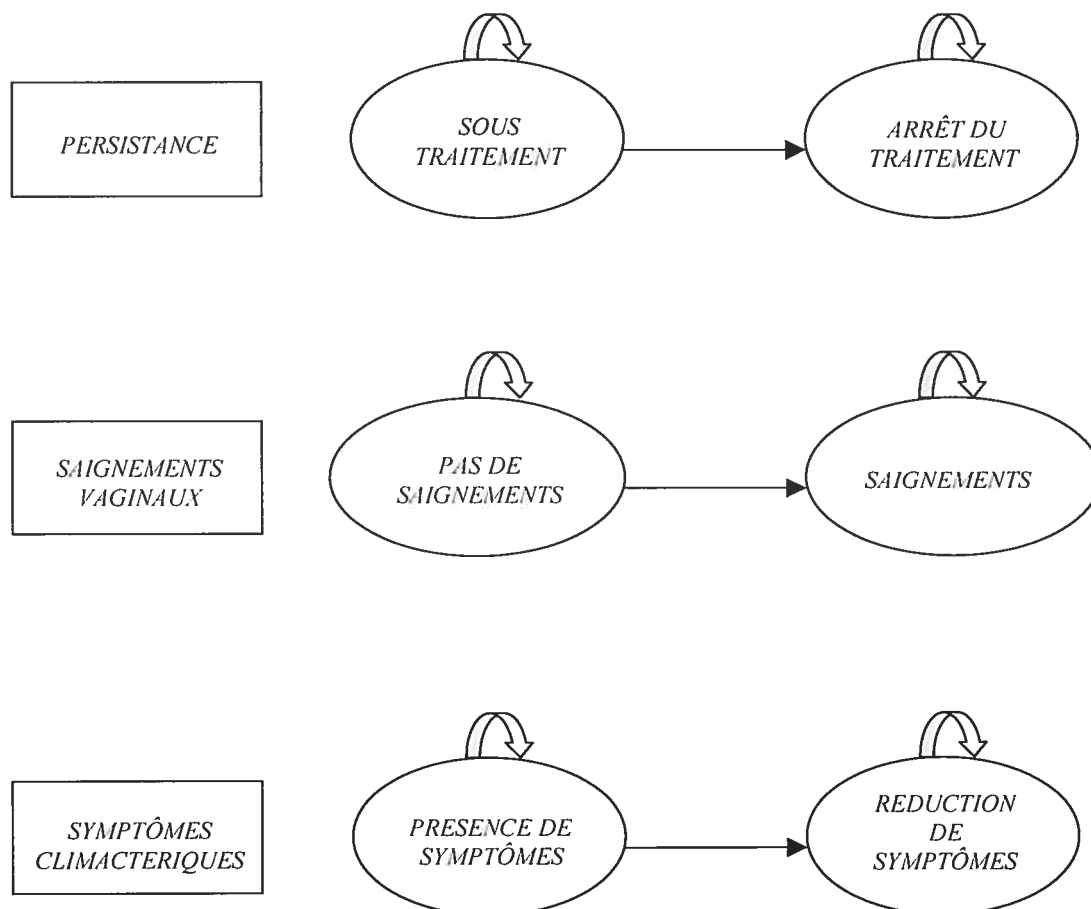


Fig 1. Modèle de Markov décrivant les états de santé à court terme associés à la post-ménopause

Ces trois sous modèles sont interdépendants. En effet, ce modèle prend en compte les patients persistants et fonctionne comme suit. Pour les saignements utérins, les patients persistants ont un nombre de QALYs inférieur à celui des patients non persistants. Ceci s'explique par le fait que les patients persistants expérimentent les effets secondaires liés aux traitements. Par suite, pour les symptômes climactériques, les patients persistants ont un nombre de QALYs plus élevé que celui des patients non persistants. Ceci pourrait être justifié

par le fait que les patients persistants bénéficient de la réduction des symptômes climatiques, contrairement au non persistants.

Pour déterminer l'amélioration en QALYs induite par les options à l'étude, le raisonnement suivant a été adopté. Pour trois années passées en parfaite santé, le chiffre maximal de QALYs gagné par un patient est 3. Ainsi, le calcul de QALYs généré par chaque option est obtenu en retranchant la perte en QALYs associée aux états « symptômes climatiques » et « saignement utérins » de 3.

Quant aux coûts de traitements aux ECE/AMP et à la Tibolone, ils sont calculés pour une thérapie de trois ans. Ceci consiste à additionner les coûts liés aux médicaments et au saignement vaginal, pour les patients persistants.

2. Type d'évaluation économique

Le type d'évaluation économique retenu est l'analyse coût-utilité afin d'estimer le ratio coût incrémental par QALY (Quality Adjusted Life Year) des options comparées. Ce choix paraît logique dans la mesure où l'un des résultats de santé majeur est la qualité de vie des patientes. En effet, le contrôle des symptômes climatiques a pour but d'améliorer la qualité de vie des patientes en ce sens que ces derniers ne sont pas associés à un pronostic morbide.

3. Population cible

La population cible est constituée de femmes post-ménopausées, non hystérectomisées âgées de 50 à 65 ans et souffrant de symptômes climatiques.

4. Comparateurs

Les deux options en concurrence sont : l'association de 0.625 mg/j ECE + 2.5 mg AMP versus 2.5 mg de Tibolone, toutes deux en prise orale et quotidienne. Ces deux options ont été choisies du fait qu'elles aient des indications semblables et qu'elles ciblent le même type de population. De plus, dans cette étude, le Premplus® représente l'alternative qui est susceptible d'être remplacée.

5. Perspective

Idéalement, il est préconisé de conduire les études pharmacoéconomiques selon une perspective sociétale vu que celle-ci englobe tous les coûts et donc est la plus complète. Toutefois, notre étude ayant pour but de fournir des informations pertinentes aux décideurs

politiques, afin de leur permettre de prendre des décisions éclairées quant à la prise en charge des femmes post-ménopausées, nous avons considéré une perspective de tiers-payeur public, particulièrement la perspective du système de soins Québécois.

6. Horizon temporel

Les lignes directrices de la SOGC préconisent un THS combiné continue de trois ans au plus⁷ pour contrôler les symptômes ménopausiques. Aussi, un horizon temporel de trois ans, avec des cycles de traitement de trois mois, a été considéré.

7. Sources de données

a. Probabilités de transition pour la persistance aux traitements

Les probabilités de transition de la persistance aux ECE/AMP et à la Tibolone ont été obtenues par ajustement des taux de persistance à l'oestrogénothérapie. Ceci du fait qu'aucune étude n'a évalué la persistance aux ECE/AMP et celle à la Tibolone, en situation réelle et sur une période de trois ans. De plus, l'oestrogénothérapie a été choisie comme courbe étalon du fait qu'elle ait la même indication, un profil semblable d'effets secondaires et cible la même population que les ECE/AMP.

L'étude de James et al⁷² a permis de déterminer le taux de persistance aux ECE/AMP après 9 mois (33.7%). Aussi, à partir de la courbe (1) de tendance de la persistance à l'oestrogénothérapie (ERT)⁷³, celle de l'association ECE/AMP (courbe 2) a été ajustée en déterminant la fonction exponentielle passant par le point 33.7% et qui a l'allure de la courbe 1 [voir annexe II-1]. Cette fonction a été choisie car elle correspondait au processus de réduction des taux de persistance au traitement et avait le coefficient de détermination (R^2) le plus élevé.

D'après les résultats de l'étude de Hammar et al³³, il y aurait une différence de 6% entre la Tibolone et l'E₂/NETA, en terme de persistance, à un an. Cette différence serait en faveur de la Tibolone. La même différence a été considérée entre la Tibolone et les ECE/AMP, afin d'ajuster les probabilités de transition de la persistance à la Tibolone (Courbe (3)) [voir annexe II-1].

b. Probabilités de transition pour les saignements vaginaux

Les probabilités de transition relatives aux saignements vaginaux ont été obtenues à partir d'un essai clinique randomisé³⁹, comparant les ECE/AMP à la Tibolone. Dans cette étude³⁹, la

proportion de femmes éprouvant des saignements, chaque cycle, était disponible jusqu'à un an. En effet, les taux cumulatifs de saignements étaient respectivement de 36.1 et 51.2 % pour la Tibolone et les ECE/AMP, à un an. A partir de ces données, il était possible de prédire les probabilités de transition de chaque cycle de traitement en utilisant des fonctions exponentielles appropriées [détermination d'équations des courbes (4) et (5)] [voir annexe II 2]. Ces fonctions ont été choisies car elles décrivaient bien le processus de réduction des taux d'aménorrhée des femmes post-ménopausées et avaient les coefficients de détermination (R^2) les plus élevés.

c. Probabilités de transition pour les symptômes climatiques

Les probabilités de transition relatives au contrôle des symptômes ménopausiques ont été déterminées à partir d'un essai clinique randomisé³³, comparant la Tibolone à l'E₂/NETA, en l'absence d'études cliniques comparant la Tibolone aux ECE/AMP sur ces symptômes. Dans cette étude³³ de 48 semaines, la Tibolone et l'E₂/NETA ont réduit les symptômes climatiques respectivement dans 65.9% ($p < 0.0001$) et 62.2% ($p < 0.0001$) des cas. Ces proportions ont été utilisées pour déterminer les probabilités de transition de chaque cycle. Pour ce faire, il a fallu déterminer une courbe (6) de tendance de la réduction des symptômes ménopausiques, à partir de l'étude de Hammar et al³³, afin d'ajuster les courbes de réduction des symptômes selon que les patientes soient sous l'E₂/NETA (7) ou la Tibolone (8) [voir annexe II-3]. Après que les courbes (7) et (8) aient été obtenues, les probabilités de transition de chaque cycle, pour la Tibolone et l'E₂/NETA, ont été déterminées [voir annexe II-3] en utilisant une fonction exponentielle dans EXCEL. Cette fonction a été choisie car elle correspondait au processus de réduction des symptômes climatiques et avait le coefficient de détermination (R^2) le plus élevé. Par suite, vu qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre différents régimes de THS, pour le contrôle des symptômes climactériques⁶³, les probabilités de transition déterminées pour l'E₂/NETA ont été appliquées aux ECE/AMP. Les probabilités de transition des ECE/AMP et de la Tibolone, pour les différents états de santé, sont respectivement résumées dans les tableaux I et II ci-après.

Tableau I. ECE/AMP: Probabilités de transition des différents états de santé

<i>Cycles</i>	<i>Non persistance [Réf]</i>	<i>Pas de saignements -> saignements [Réf]</i>	<i>Présence -> réduction de symptômes climatériques [Réf]</i>
0-3	0,5703 ⁷²	0,4060 ³⁹	0,5732 ³³
3-6	0,1144 ⁷²	0,1111 ³⁹	0,0397 ³³
6-9	0,1144 ⁷²	0,0492 ³⁹	0,0397 ³³
9-12	0,1144 ⁷²	0,0279 ³⁹	0,0397 ³³
12-15	0,1144 ⁷²	0,2413 ³⁹	0,0397 ³³
15-18	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
18-21	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
21-24	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
24-27	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
27-30	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
30-33	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³
33-36	0,1144 ⁷²	0,1480 ³⁹	0,0397 ³³

Tableau II. Tibolone: Probabilités de transition des différents états de santé

<i>Cycles</i>	<i>Non persistance</i>	<i>Pas de saignements -> saignements</i>	<i>Présence -> réduction de symptômes climatériques</i>
0-3	0,4840 ⁷²	0,2310 ³⁹	0,6149 ³³
3-6	0,1144 ⁷²	0,0689 ³⁹	0,0397 ³³
6-9	0,1144 ⁷²	0,0531 ³⁹	0,0397 ³³
9-12	0,1144 ⁷²	0,0575 ³⁹	0,0397 ³³
12-15	0,1144 ⁷²	0,1358 ³⁹	0,0397 ³³
15-18	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
18-21	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
21-24	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
24-27	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
27-30	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
30-33	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³
33-36	0,1144 ⁷²	0,0972 ³⁹	0,0397 ³³

8. Ressources et coûts

a. Identification des ressources

Selon la perspective du système de soins Québécois, nous allons considérer les coûts d'initiation du traitement, d'acquisition des médicaments Premplus® et Livial®, du contrôle des saignements utérins (visite de contrôle chez le gynécologue et biopsie de l'endomètre).

Les coûts de traitement au Premplus® et au Livial® incluent le coût d'une visite médicale pour l'initiation du traitement, soit chez un médecin généraliste soit chez un gynécologue. On a supposé de façon arbitraire que 70% des femmes consulteront un médecin généraliste tandis que 30% consulteront un gynécologue. Cette hypothèse a été soumise à une analyse de sensibilité.

En l'absence de sources documentaires publiées sur les coûts liés au traitement des saignements vaginaux, nous avons émis les mêmes hypothèses que Botteman et al⁶⁴ sur ce sujet. Tout d'abord, il faudrait distinguer les *spotting*, qui sont des saignements utérins légers, des saignements utérins, qui sont des écoulements de sang modérés à abondants. Les femmes éprouvant des *spotting* pendant les 3 premiers mois après le début de la thérapie contacteraient leur médecin, tandis que celles éprouvant des saignements auraient une biopsie de l'endomètre pour écarter la probabilité de présence de polypes, de fibromes ou de cellules cancéreuses⁶⁴. Par suite, les femmes éprouvant toujours des *spotting* durant les 6 mois après le début de la thérapie auraient également une biopsie de l'endomètre. Enfin, celles éprouvant des saignements ne subiraient pas de tests de laboratoire dans la mesure où elles en ont fait un 3 mois après le début du traitement⁶⁴.

- La proportion de femmes éprouvant des *spotting* ou des saignements à 3 et 6 mois⁶⁴, a été déterminée à partir d'un essai clinique randomisé, contrôlé⁶⁵ comparant la Tibolone à l'hormonothérapie continue combinée (CCHRT). Les auteurs de l'étude ont constaté que la distribution des femmes éprouvant des *spotting* par rapport à celles ayant des saignements à 3 mois était de 24% contre 76%, respectivement, pour CCHRT et 52% contre 48%, respectivement, pour la Tibolone. De même, la distribution des femmes éprouvant des *spotting* par rapport à celles ayant des saignements à 6 mois était de 46% contre 54% et de 28% contre 72%, respectivement. Ces chiffres ont été appliqués à la proportion de femmes ayant des saignements dans notre étude.

Après la première année, les femmes éprouvant des saignements ou des *spotting* encourraient une biopsie annuelle aux mois 15 et 27, toujours dans l'objectif de s'assurer de l'état de l'endomètre.

b. Mesure des coûts

Après avoir identifié les ressources à considérer dans l'étude, il s'agira d'en mesurer les coûts partir des sources de coûts disponibles (Voir Tableau III).

Pour l'initiation du traitement, les coûts de la visite médicale chez le généraliste et chez le gynécologue ont été déterminés respectivement à partir du manuel de facturation des omnipraticiens⁷⁴ et du manuel de facturation des spécialistes⁷⁵ [voir annexe III]. Par suite, le coût des traitements relatifs au contrôle des saignements vaginaux ont été estimé à partir du manuel de facturation des spécialistes⁷⁵ et le coût d'acquisition du Premplus[®], quant à lui, a

été obtenu à partir des données de la RAMQ⁷⁶ [voir annexe III]. Enfin, le coût d'acquisition du Livial[®] a été déterminé à partir du « Drug Tariff Online⁷⁷ » [voir annexe III].

Le calcul du coût du traitement aux ECE/AMP et de celui à la Tibolone a été effectué selon des hypothèses pour l'état persistance aux traitements. Au premier cycle de traitement, le tiers payeur défrayerait les coûts d'initiation de la thérapie et au moins un mois de médication pour tous les patients. Pour les cycles subséquents, il défrayerait les coûts de médication uniquement pour les patients persistants. Toutefois, pour les patients non persistants, l'hypothèse est que ces derniers auraient pris au moins un mois de médication au premier cycle, ceci du fait que la prescription a généralement une durée de un mois, renouvelable. Pour les cycles subséquents, la proportion de patients qui arrêtent le traitement pendant chaque cycle étant constante, les patients non persistants prendraient leur médication au moins pendant la moitié du cycle.

Pour l'état saignements vaginaux, le tiers payeur ne défrayerait aucun coût pour les patients non persistants. Par contre, il défrayerait des coûts pour les patients persistants. Ces coûts ont été calculés selon les hypothèses émises dans la section identification des coûts.

Aucun coût n'a été considéré pour l'état symptômes climatiques. Enfin, le coût total du traitement aux ECE/AMP et à la Tibolone a été calculé en faisant la somme des coûts associés à l'état persistance et à l'état saignements utérins.

Tableau III : Coûts des ressources utilisées dans le traitement des symptômes climatiques

Identification des ressources	Coût par cycle (3 mois) (\$ Can ; Intervalle de variation)	Références
Initiation du traitement		
Consultation du médecin généraliste	17	74
Consultation du gynécologue	61	75
Acquisition des médicaments		
Premplus [®]	45	76
Livial [®]	94 [70-118]	77
Contrôle des saignements vaginaux		
<i>Spotting</i> à 3 mois [Visite (contrôle) chez le gynécologue]	15.00	75
Saignements à 3 mois (Biopsie de l'endomètre)	22.50	75
<i>Spotting</i> à 6 mois (Biopsie de l'endomètre)	22.50	75
Saignements à 6 mois (Aucune intervention)	0	-

9. Taux d'actualisation

Les coûts et les effets ont été actualisés à un taux de 3% compte tenu du fait que notre horizon temporel est supérieur à un an. Le choix du taux d'actualisation à 3% est recommandé par Drummond et al⁷⁸. Nous ferons varier ce taux entre 0 et 5 % dans les analyses de sensibilité.

10. Scores d'utilité et QALYs

Des scores d'utilité ont été associés aux états de santé suivants : pas de symptômes (absence de symptômes ménopausiques et de saignements), pas de saignement, saignements, présence de symptômes climatiques et réduction de symptômes climatiques.

Les scores d'utilité des états « aucun symptôme, absence de saignement et présence de saignement ont été dérivés de l'étude de Botteman et al⁶⁴ (voir le tableau IV). Quant aux états « présence et réduction de symptômes climatiques », nous avons émis les hypothèses suivantes, en l'absence des données documentées :

- Une femme étant dans l'état présence de symptômes présenterait des symptômes sévères ou des symptômes légers à modérés. Aussi, le score d'utilité associé à l'état

« présence de symptômes » serait égal à la moyenne des scores des états « symptômes sévères » et « symptômes légers à modérés ».

- De même, une femme étant dans l'état réduction de symptômes présenterait des symptômes des symptômes légers à modérés ou n'en présenterait aucun. Ainsi, le score d'utilité associé à cet état serait égal à la moyenne des scores des états « pas de symptômes » et « symptômes légers à modérés ».

Enfin, les scores d'utilité des états « symptômes sévères » et « symptômes légers à modérés » ont eux-mêmes été obtenus à partir de l'étude de Botteman et al⁶⁴.

Tableau IV. Scores d'utilité associés aux états de santé considérés

Etats de santé	Utilités	Variation Borne inf	Variation Borne sup
(1) Symptômes climatériques sévères	0.59 ⁶⁴	0.55 ⁶⁴	0.64 ⁶⁴
(2) Symptômes climatériques légers à modérés	0.83 ⁶⁴	0.81 ⁶⁴	0.85 ⁶⁴
(3) Présence de symptômes climatériques [Moyenne de (1) et (2)]	0.71	0.55 ⁶⁴	0.85 ⁶⁴
(4) Réduction de symptômes climatériques [Moyenne de (2) et (6)]	0.915	0.81	1
(5) Saignements utérins	0.95 ⁶⁴	0.81 ⁶⁴	0.98 ⁶⁴
(6) Pas de symptômes	1	-	-

Après avoir déterminé les scores d'utilité associés aux états saignements utérins et symptômes climatériques, pour les ECE/AMP et la Tibolone, il a fallu calculer les QALYs. Pour chaque cycle de traitement, le calcul consistait à multiplier les scores d'utilité par la durée du cycle en question (3 mois = 0.25 ans). Pour ce faire, des hypothèses ont été émises. Pour les saignements utérins, les patients persistants auraient une baisse en terme de QALYs par rapport aux patients non persistants; ceci du fait que les patients non persistants n'auraient pas d'effets secondaires reliés aux traitements. Par contre, pour les symptômes climatériques,

les patients persistants auraient un nombre de QALYs plus élevé que celui des patients non persistants. Ceci se justifie par le fait que les patients persistants bénéficieraient des bienfaits du traitement, contrairement aux patients non persistants.

11. Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité ont été réalisées, dans cette étude, pour prendre en compte l'incertitude qui existe autour des paramètres clés du modèle de Markov. Nous avons donc testé la robustesse des résultats de l'étude en faisant varier ces paramètres entre les bornes inférieures et supérieures des intervalles de variation définis à cet effet.

Deux types d'analyses de sensibilité ont été effectués, à savoir les analyses de sensibilité univariées et les analyses de sensibilité bivariées. Les analyses de sensibilités univariées consistent à déterminer l'impact de la variation de chaque paramètre clé du modèle, pris individuellement, sur les résultats de l'étude. Quant aux analyses de sensibilité bivariées, il s'agit de déterminer l'impact de la variation de deux paramètres à la fois sur les résultats de l'étude.

RÉSULTATS

1. Résultats de l'analyse principale

a. Les coûts de traitement

Les coûts des traitements aux ECE/AMP et à la Tibolone ont été calculés pour une thérapie de trois ans. Ceci consistait en l'addition des coûts associés à l'état « persistance au traitement » et à l'état « saignements vaginaux ».

b. Les QALYs

La Tibolone et les ECE/AMP ont respectivement généré 2.08 et 2.05 QALYs.

c. Le ratio incrémental coût utilité (ICUR)

Le calcul du ICUR sera effectué de la manière suivante :

$$\text{ICUR} = \frac{(\text{Coût}_{\text{Tibolone}} - \text{Coût}_{\text{ECE/AMP}})}{(\text{QALYs}_{\text{Tibolone}} - \text{QALYs}_{\text{ECE/AMP}})}$$

Comparée aux ECE/AMP, la Tibolone est associée à une augmentation des coûts ainsi que des QALYs, chez les femmes post-ménopausées souffrant de symptômes climatiques (Tableau V).

Le ratio incrémental coût-utilité (ICUR) de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP est de 9198 \$/QALY gagné (Tableau V).

Tableau V. Calcul du ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP

	Tibolone	ECE/AMP
<i>Coût (\$) actualisé à 3%</i>	485	232
<i>QALY actualisé à 3%</i>	2.08	2.05
<i>ICUR de la Tibolone (\$/QALY gagné)</i>		9198

2. Analyses de sensibilité

a. *Analyses de sensibilités univariées*

Les analyses de sensibilité effectuées sur les paramètres clés du modèle (voir tableau VI), consistaient à déterminer l'impact de la variation de ces derniers sur le ratio incrémental coût utilité. Pour les probabilités de transition d'un état à l'autre et pour le coût d'acquisition de la Tibolone, la variation des paramètres a été effectuée entre les bornes de l'intervalle [-25% ; +25%]. Le choix de ces bornes a été fait de façon arbitraire. En outre, les bornes inférieures et supérieures des intervalles de variation, utilisées pour tester les hypothèses émises pour les scores d'utilité, l'initiation des traitements, les saignements et le taux d'actualisation, ont été déterminées via les sources documentaires disponibles.

En général, ces analyses de sensibilité montrent que les résultats sont robustes, c'est-à-dire que, pour la plupart des paramètres testés, l'ICUR est en dessous de la balise de 20 000 \$/QALY gagné⁷⁹. Comme le montre le tableau VI, les hypothèses sur les saignements ainsi que celles sur les coûts n'ont pas d'impact notable sur les conclusions de l'étude. Cependant, celles émises sur les probabilités de transition et les scores d'utilité ont un impact marqué sur l'ICUR. En effet, la variation des scores d'utilité ([-25%;+25%]), ainsi que celle des probabilités de transition relatives à la présence de symptômes ménopausiques, font passer la Tibolone du statut de dominé à celui de stratégie coût-utile.

Tableau VI. Impact des analyses de sensibilité univariées sur le ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP

	Paramètre de base (Intervalle de variation)	ICUR ^a	ICUR ^b
Probabilité de transition			
<i>Persistance au traitement</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	[-25%;+25%]	Dominante	2105 ^c
<i>Saignements vaginaux</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	[-25%;+25%]	6608 ^c	14491 ^c
<i>Symptômes climatiques</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	[-25%;+25%]	dominée	3191 ^c
Scores d'utilité			
<i>Présence de symptômes</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	0.71 [0.55-0.85]	dominée	338 ^c
<i>Réduction de symptômes</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	0.915 [0.81-1]	dominée	2063 ^c
<i>Saignements vaginaux</i>			
<i>ECE/AMP - Tibolone</i>	0.95 [0.81-0.98]	dominée	2578 ^c
Coûts (\$)			
<i>Initiation de la thérapie</i>			
<i>Visite médicale</i>	70% [70% - 90%]	9520 ^c	8875 ^c
<i>Consultation du gynécologue</i>	30% [30% - 10%]		
<i>Acquisition du médicament</i>			
<i>Tibolone</i>	94 [70-117.56]	8049 ^c	10346 ^c
<i>Hypothèses sur les saignements</i>			
<i>Spotting à 3 mois (Tibolone)</i>	52% [39-65]	9192 ^c	9212 ^c
<i>Spotting à 3 mois (ECE/AMP)</i>	24% [18-30]		
<i>Saignements à 3 mois (Tibolone)</i>	48% [36-60]	485 ^c	9236 ^c
<i>Saignements à 3 mois (ECE/AMP)</i>	76% [57-95]		
<i>Spotting à 6 mois (Tibolone)</i>	28% [21-35]	9151 ^c	9198 ^c
<i>Spotting à 6 mois (ECE/AMP)</i>	46% [34.5-57.5]		
Taux d'actualisation (%)	3% [0-5]	9165 ^c	9219 ^c

a : Borne inférieure pour la Tibolone et borne supérieure pour le ECE/AMP

b : Borne inférieure pour le ECE/AMP et borne supérieure pour la Tibolone

c : Stratégie coût utile

b. Analyses de sensibilité bivariées

Les analyses de sensibilité bivariées ont été conduites pour déterminer comment l'ICUR est affecté à la fois par une variation des coûts et des QALYs, selon quatre scénarios. Le scénario 1 consistait à déterminer l'ICUR quand les coûts étaient les plus élevés avec le nombre de QALYs le plus bas pour la Tibolone, versus les coûts les plus bas avec le nombre de QALYs le plus élevé pour les ECE/AMP. Le scénario 2, quant à lui, consistait à déterminer l'ICUR quand les coûts étaient les plus élevés avec le nombre de QALYs le plus bas pour les ECE/AMP, versus les coûts les plus bas avec le nombre de QALYs le plus élevé pour la Tibolone (voir Tableau VII). Dans les scénarios 3 et 4, il s'agissait de déterminer l'ICUR respectivement lorsque les coûts et le nombre de QALYs étaient élevés pour les deux options et lorsque les coûts et le nombre de QALYs étaient les plus bas pour ces mêmes options.

Pour le scénario 1, il s'est avéré que la Tibolone était la stratégie dominée dans la mesure où elle générait des coûts plus élevés que ceux des ECE/AMP, pour une légère augmentation du nombre de QALYs par rapport à ces derniers. Par contre, pour le scénario 2, 3 et 4, la Tibolone semblait être la stratégie coût-utile dans la mesure où l'ICUR était acceptable. Ceci, pour les mêmes raisons qui ont fait des ECE/AMP l'option dominante, dans le scénario 1.

En somme, les analyses de sensibilité univariées comme bivariées ont mis en exergue deux points. Le premier est que l'ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP est sensible aux variations auxquelles certains paramètres du modèle sont sujets. Toutefois, cette sensibilité aux variations n'affecte pas de façon notable les conclusions de l'étude. En effet, l'ICUR est, dans la majorité des cas, acceptable dans la mesure où il est inférieur au seuil des 20 000 \$/QALY gagné.

Tableau VII. Impact des analyses de sensibilité bivariées sur le ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP

	Livial [®]	Premplus [®]
Scénario 1		
Coût (\$) actualisé à 3%	695	231
QALY actualisé à 3%	1.59	2.45
ICUR de la Tibolone (\$/QALY gagné)	Dominée	-
Scénario 2		
Coût (\$) actualisé à 3%	293	250
QALY actualisé à 3%	2.47	1.55
ICUR de la Tibolone (\$/QALY gagné)	47.52 ^c	-
Scénario 3		
Coût (\$) actualisé à 3%	695	250
QALY actualisé à 3%	2.47	2.45
ICUR de la Tibolone (\$/QALY gagné)	22252 ^c	-
Scénario 4		
Coût (\$) actualisé à 3%	293	231
QALY actualisé à 3%	1.59	1.55
ICUR de la Tibolone (\$/QALY gagné)	1562 ^c	-

Scénario 1 : Coûts les plus élevés et QALYs les plus faibles pour Tibolone Vs Coûts les plus bas et QALYs les plus élevés pour le ECE/AMP

Scénario 2 : Coûts les plus élevés et QALYs les plus faibles pour le ECE/AMP Vs Coûts les plus bas et QALYs les plus élevés pour Tibolone

Scénario 3 : Coûts et QALYs les plus élevés pour Tibolone Vs Coûts et QALYs les plus élevés pour le ECE/AMP

Scénario 4 : Coûts et QALYs les plus bas pour le ECE/AMP Vs Coûts et QALYs les plus bas pour Tibolone

c : Stratégie coût-utile

VI. Discussion

Plusieurs études économiques ont investigué les ratios coût-efficacité de différents régimes d'hormonothérapie^{80-85,86}. Certaines d'entre elles⁸⁰⁻⁸⁵ ont évalué les bénéfices éventuels associés aux issues cliniques à long terme, à savoir les fractures dues à l'ostéoporose et la mortalité associée aux maladies coronariennes. Toutefois, elles n'ont pas intégré dans leurs modèles des issues cliniques à court terme, à savoir les symptômes climatiques et les saignements, qui ont un impact marqué sur la persistance au traitement chez les patientes post-ménopausées. Quant à l'étude de Brown A et al⁸⁶, elle avait pour but de comparer la voie transdermale de HRT (patch) à la voie orale et à l'option ne rien faire, à travers une étude coût-utilité. Ils ont constaté que les patchs n'étaient pas coût-efficace par rapport à la voie orale. Néanmoins, ces derniers étaient coût-efficace comparativement à la stratégie ne rien faire.

Notre étude est basée sur un modèle de Markov qui tient compte de la persistance au traitement en plus des saignements vaginaux et des symptômes climatiques. De plus, notre horizon temporel est de 3 ans, ce qui donne une meilleure appréciation de l'impact de ces deux options sur les coûts et les effets qu'ils engendrent, contrairement aux études pharmacoéconomiques⁶³⁻⁶⁵ déjà publiées sur le même sujet. Par ailleurs, notre approche ainsi que nos résultats sont similaires à ceux de Brown A et al⁸⁶.

Les résultats de cette étude suggèrent que la Tibolone est une stratégie à privilégier dans la mesure où l'ICUR de la Tibolone par rapport aux ECE/AMP est acceptable. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec précaution du fait que la différence entre la Tibolone et le ECE/AMP en terme d'efficacité et de QALYs n'est pas significative. En fait, il y a une légère augmentation de QALY avec la Tibolone comparativement au ECE/AMP. Cette augmentation, qui est environ de 0.03, est vraiment difficile à apprécier en terme d'amélioration de qualité de vie et serait probablement non significative dans un contexte clinique. De plus, le coût du traitement à la Tibolone est plus élevé que celui des ECE/AMP. Selon cette analyse, il serait judicieux de recommander les ECE/AMP comme traitement le plus coût-utile. Par contre, mis à part l'amélioration des symptômes climatiques, la Tibolone a un impact positif sur la fonction sexuelle^{87,88} et l'humeur⁸⁹, avec une incidence limitée de saignements vaginaux³⁹ et de mastalgie⁹⁰. Ces éléments suggèrent que la Tibolone pourrait être une option appropriée de traitement pour les patients qui ne tolèrent pas les

ECE/AMP, particulièrement chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères. Toutefois, les données limitées sur l'innocuité à long terme de la Tibolone (tendance à l'augmentation du risque de maladies coronariennes et diminution du risque de maladies thromboemboliques^{29,40-44}, selon des critères de décision intermédiaires) suggèrent que ce médicament devrait être employé sur la période la plus courte et à la plus faible dose efficace, après avoir évalué la balance bénéfice/risque chez les patientes. Par ailleurs, un monitoring du profil lipidique pourrait être effectué régulièrement afin de s'assurer que les patientes ne soient pas exposées à une augmentation continue du risque de maladies cardiovasculaires, ce qui tendrait à augmenter les coûts associés au traitement à la Tibolone. En outre, il faudrait ajouter que cette étude a été initiée avant la publication des nouvelles lignes directrices de la SOGC 2006 qui préconisent que l'hormonothérapie soit prescrite uniquement aux patientes souffrant de symptômes vasomoteurs sévères, à la dose la plus faible ainsi qu'à la durée la plus courte possible⁹¹. Ces nouvelles lignes directrices n'affectent pas les conclusions de cette étude, dans la mesure où nos recommandations sont en phase avec celles de la SOGC.

Comme toute étude, la nôtre est sujette à des limites. De prime abord, on peut citer les limites méthodologiques inhérentes au modèle de Markov. En effet, le modèle de Markov est une représentation souvent simpliste de la complexité de la réalité. Certains états existant en situation réelle peuvent ne pas être représentés dans le modèle. Par exemple, nous avons considéré deux états pour les symptômes climatériques quand bien même cette issue clinique est stratifiée par sévérité dans la réalité (symptômes sévères, légers à modérés et aucun symptôme). Par ailleurs, il y a une incertitude autour de quelques paramètres de notre modèle et beaucoup d'hypothèses ont été émises. En effet, les probabilités de transition ont été obtenues à partir des essais cliniques ayant une durée de 12 mois. Pour obtenir les probabilités de chaque cycle, nous avons prédit ces dernières en utilisant des fonctions exponentielles, en raison du manque de données. Ces données prédites pourraient être différentes de celles en situation réelle. Par ailleurs, en l'absence d'essai clinique comparant la Tibolone aux ECE/AMP sur les symptômes climatériques, nous avons utilisé des données d'essais cliniques comparant la Tibolone à l'E₂/NETA ; ceci du fait qu'il n'y a aucune différence en terme d'efficacité entre différents régimes de THS sur le contrôle des symptômes climatériques³³. Pour prendre en considération cette incertitude, nous avons effectué des analyses de sensibilité univariées et bivariées sur tous les paramètres du modèle et avons examiné leurs

implications. Les résultats de ces analyses ont montré la robustesse des résultats principaux et ont renforcé les conclusions de cette étude. Ceci dit, ce modèle a été exclusivement conçu pour évaluer l'impact économique de la Tibolone comparativement aux ECE/AMP dans le contrôle des symptômes post-ménopausiques à court terme. Cependant, elle n'a pas tenu compte des impacts clinique et économique des options, à long terme (risques ou avantages). Particulièrement, les effets de ces options sur le cancer, les maladies cardiovasculaires, l'ostéoporose et d'autres conditions n'ont pas été évalués. Toutefois, étant donné que les recommandations en matière de traitement des femmes au THS semblent évoluer vers une thérapie de courte durée, la décision d'ignorer l'impact qui résulterait de la thérapie à long terme semble justifiée. Par suite, nous n'avons pas tenu compte de certains coûts, comme la perte de productivité, qui pourraient avoir un impact sur les résultats de l'étude.

Enfin, les échelles de mesure d'appréciation de la réduction des symptômes climatériques, utilisées dans les essais cliniques étaient subjectives et plusieurs hypothèses ont été émises sur l'incidence des saignements vaginaux, la détermination des scores d'utilité pour la présence et à la réduction de symptômes climatériques. Ces hypothèses pourraient avoir biaisé les résultats de l'étude.

Conclusion

Malgré ses limites, cette étude fournit des informations pertinentes, quant à la prise en charge des femmes post-ménopausées souffrant de symptômes climactériques. En fait, les résultats suggèrent que la Tibolone est une stratégie à valoriser par rapport aux ECE/AMP car le coût par QALY gagné est de 9197.79 \$, coût qui est acceptable selon la balise des 20 000 \$/ QALY. Bien que cet ICUR soit attrayant, il faudrait garder à l'esprit que la Tibolone génère des coûts importants pour une légère augmentation de QALYs. Les ECE/AMP devraient donc être recommandés comme traitement à valoriser. Toutefois, la Tibolone pourrait être une option appropriée de traitement pour les patientes qui ne tolèrent pas les effets secondaires associés à la prise des ECE/AMP comme les saignements utérins et la mastalgie. Encore une fois, l'initiation de la thérapie avec la Tibolone devrait être faite à la lumière de son profil risque/bénéfice, à la dose minimale et sur la période la plus courte possible.

RÉFÉRENCES

1. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. *WHO Technical Report Series*. Geneva, Switzerland, 1996:86
2. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose 2000/2001. Tiré à part du *JOGC* 2001 ;23 (12) :1-97
3. Tsingaing K. La ménopause: doit-elle être traitée? www.gfmer.ch/400_Publications_Fr.htm
4. Merck Manual. http://www.mercksource.com/pp/us/cns/cns_merckmanual_frameset.jsp
5. Porter M, Penney G, Russell D, Russel E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:1025-1028.
6. French L. Approach to the Perimenopausal Patient. *J Fam Pract* 2002; 51(3):271-6
7. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose 2000/2001. Tiré à part du *JOGC* 2002 ; 24 (10) ; 1-12
8. Données extraites de la RAMQ 2001-2005
9. Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, Lindrooth RC, Plouffe L Jr, Wendling B, West SL, Ohsfeldt RL. Healthcare use among U.S. Women aged 45 and older: total costs and costs for selected postmenopausal health risks. *J Women's Health Gend Based Med* 1999; 8(8):1077-89.
10. Von Schoultz B. The effects of tibolone and oestrogen-based HT on breast cell proliferation and mammographic density. *Maturitas* 2004 24;49(1):S16-21.
11. Azoulay C. Menopause in 2004: Hormone replacement therapy is not what it used to be anymore. *La revue de médecine interne* 2004 (25) 806-815.
12. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan;87(1):16-23.
13. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-1218.
14. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:982-988.

15. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
16. Humphrey LL, Chan BK, Sox HC. Postmenopausal hormone replacement therapy and the primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2002;137:273-84.
17. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary Prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-13.
18. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
19. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine oestrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
20. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density-The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
21. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA* 2003; 289:2651-62.
22. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-72.
23. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84. 2002;87:16-23.
24. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related Quality of life. *N Engl J Med* 2003 May 8; 348(19):1839-54.

25. Burnam MA, Wells KB, Leake B, Landsverk J. Development of a brief screening instrument for detecting depressive disorders. *Med Care* 1988;26:775-89.
26. Kicovic PJL, Cortes-Prieto M, Milojevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction* 1982; 6:81-91
27. Cittadini JB, Ben AR, Denari HJ, Quiroga S, Marcus AE, Schlaen I, Figueroa Casas PR. Use of a new steroid (Org OD 14) in the climacteric syndrome. *Reproduccion* 1982; 6:69-79
28. Nevinny-Stickel J. Double-blind cross-over study with Org OD 14 and placebo in postmenopausal patients. *Arch Gynecol* 1983; 234:27-31
29. Bedenek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. *Maturitas suppl* 1987; 1:25-33
30. Laan E, van Lunsen RH. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women. *Climacteric* 2001; 4:28-41
31. Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG* 2002; 109(10):1109-14.
32. Crona N, Samsioe G, Lindberg UB, Silfverstolpe G. Treatment of climacteric complaints with Org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1988 Mar;9(4):303-8.
33. Hammar M, Christau J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904-911
34. Nathorst-Boos J, Hammar M. Effect on sexual life—a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997; 26:15-20
35. Doren M, Ruebig A, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75:554-558
36. Berning B, van Kuijk HJ, Fauser BC. Absent correlation between vaginal bleeding and oestradiol levels or endometrial morphology during tibolone use in early postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 35:81-88

37. Winkler U, Altkemper B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74:10-19
38. Al-Azzawi F, Wahab M, Habiba M, Akkad A, Mason T. Continuous combined hormone replacement therapy compared with tibolone. *Obstet Gynecol* 1999 Feb;93(2):258-64.
39. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S, Helmond F. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 886-893
40. Walker I, Davidson A, Yates R, McEwan HP. The effect of the synthetic steroid Org OD14 on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1985; 53:303-305
41. Cortes-Prieto J. Coagulation and fibrinolysis in post-menopausal women treated with (Org OD 14). *Maturitas* 1987; (Suppl 1):67-72.
42. Parkin D, Smith F, Lindsay R, Hart DM. Effects of long-term Org OD 14 administration on blood coagulation in climacteric women. *Maturitas* 1987;9:95-101.
43. Bjarnason N, Bjarnason KH, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1752-1756.
44. Lloyd G, McGing A, Patel N, Lumb PJ, Wierzbicki AS, Jackson G. A randomised placebo controlled trial of the effects of tibolone on blood pressure and lipids in hypertensive women. *J Hum Hypertension* 2000;14:99-104.
45. Baracat EC, Barbosa IC, Giordano MG, Haidar MA, Marinho RM, Menegocci JC et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability. *Climacteric* 2002;5:60-69.
46. Doren M, Rubig HJ, Holzgreve W. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:575-582
47. Kenemans P, Speroff L, for the International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005 May 16;51(1):21-8.
48. Lindsay R, Hart DM, Kraszewski A. Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD 14) for preventing postmenopausal osteoporosis. *Br Med J* 1980; 280:1207-1209

49. Geusens P, Dequeker J, Schot LP Non-linear increase in vertebral density induced by a synthetic steroid (Org OD 14) in women with established osteoporosis. *Maturitas* 1991; 13:155–162
50. Berning B, Kuijk JW, Bennink HJ, Kicovic PM, Fauser BC. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study. *Bone* 1996; 19:395–399
51. Gallagher J, Baylink DJ, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4717–4726
52. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000 36:S76–S77
53. Maudelonde T, Brouillet P. Anti-estrogens, selective estrogen receptor modulators (SERM), tibolone: modes of action. *Contraception Fertil Sexual* 1999;27:620–624
54. Chetrite G, Kloosterboer JC, Pasqualini JR. Effects of Org OD14 (Livial) and its metabolites on 17 β hydroxysteroid dehydrogenase activity in hormone-dependent MCF-7 and T-47D breast cancer cells. *Anticancer Res* 1999; 19:261–267
55. Pasqualini J, Chetrite C, Feinstein MC, Delalonde L, Talbi M, Maloche C. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1460–1464
56. Chetrite G, Kloosterboer JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17:135–140
57. Colacurci N, Mele P, Costa V, Fortunato N, De Seta L. Effects of tibolone on the breast. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80:235–238.
58. Roux C, Pelissier C, Fechtenbaum J, Loiseau-Peres S, Benhamou CL. Randomized, Double-masked, 2-year Comparison of Tibolone with 17 β -Estradiol and Norethindrone Acetate in Preventing Postmenopausal Bone Loss. *Osteoporosis Int* 2002; 13:241–248
59. Meeuwssen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of Tibolone on quality of Life. *Maturitas* 2002;41:35–43
60. Zethraeus N. Willingness to pay for hormone replacement therapy. *Health Econ* 1998; 7: 31–8

61. Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B. A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 1999;15 (2):352-65.
62. Fleurence R, Torgerson DJ, Reid DM. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy for fracture in young postmenopausal women: an economic analysis based on a prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13 (8):637-43
63. Coyle D, Cranney and Tugwell P. Economic Evaluation of Norethisterone Acetate/Ethinylestradiol (FemHRT) for Women with Menopausal Symptoms. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 661-669.
64. Botteman MF, Shah NP, Lian J, Pashos CL, Simon JA. A cost-effectiveness evaluation of two continuous-combined hormone therapies for the management of moderate-to-severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2004; 11(3):343-355.
65. Jonathan M, Julian F Guest. Economic impact of Tibolone compared with continuous combined Hormone Replacement Therapy: *In the management of postmenopausal women with climacteric symptoms in the UK. Pharmacoeconomics* 2000; 18 (5): 477-486.
66. Speroff L, Symons J, Kempfert N, Rowan J. The effect of varying low-dose combinations of norethindrone acetate and ethinylestradiol (FemHRT) on the frequency and intensity of vasomotor symptoms. *Menopause* 2000; 7: 383-90
67. Symons J, Kempfert N, Speroff L. Vaginal bleeding in postmenopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (3): 366-72
68. Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int* 2001; 12 (4): 271-8.
69. Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M.. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993; 307: 836-840.
70. Simon JA, Liu JH, Speroff L, Shumel BS, Symons JP. Reduced vaginal bleeding in postmenopausal women who receive combined norethindrone acetate and low-dose ethinyl estradiol therapy versus combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:92-99.
71. Zethraeus N, Johannesson M, Henriksson P, Strand RT. The impact of hormone replacement therapy on quality of life and willingness to pay. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1191-1195.

72. Simon JA, Wysocki S, Brandman J, Axelsen K. A comparison of therapy continuation rates of different hormone replacement agents: a 9-month retrospective, longitudinal analysis of pharmacy claims among new users. *Menopause* 2003.Vol. 10, No. 3, pp. 37-44.
73. Pilon D, Castilloux AM, Leloir J. Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Obstet Gynecol* 2001; 97:97-100.
74. Manuel de facturation des omnipraticiens.
www.ramq.gouv.ca/fr/professionnels/medomni/manuel/manu_tdm.shtml
75. Manuel de facturation des spécialistes.
www.ramq.gouv.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/man150.shtml
76. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. www.ramq.gouv.qc.ca
77. Drug Tariff Online. www.drugtariff.com
78. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart LG. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third edition. 2005
79. Laupacis A, Feeny D, Detsky A, Tugwell P. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? *CAN MED ASSOC J* 1992; 146 (4): 473-481.
80. Daly E, Roche M, Barlow D, et al. HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992; 48 (2): 368-400
81. Tosteson ANA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5 (4): 943-59
82. Cheung AP, Wren BG. A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause. *Med JAust* 1992; 156:312-6
83. Le Pen C, Maurel F, Roux C, et al. The long term effectiveness of preventive strategies of osteoporosis in postmenopausal women: a modelling approach. In: *Modélisation*. Paris: SNIP, 1997
84. Visentin P, Ciravegna R, Fabris F. Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy. *Maturitas* 1997; 26: 185-92
85. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999; 21 (6): 1025-44

86. Brown A, Coyle DA, Chen S, Cumming DC, Mensinkai S. Transdermal Hormone Replacement Therapy Patches for Women with Postmenopausal Symptoms: Economic Analysis of Short-Term Use. CCOHTA. Technology Report 2006. Issue 61.
87. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life-a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20.
88. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, et al. Comparative effect of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-8.
89. Egarter Ch, Huber J, Leikermoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62.
90. Palomba S, Di carlo C, Morelli M, et al. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003;45:267-73.
91. Canadian Consensus Conference on Menopause. *JOGC* 2006;28:1-93

Economic Impact of Tibolone Compared with Continuous-Combined Hormone Replacement Therapy in the Management of Climacteric Symptoms in Postmenopausal Women

Vakaramoko Diaby, CRA, Sylvie Perreault, PhD, Jean Lachaine, PhD

Abstract

Background: Deciding whether to treat postmenopausal women suffering from climacteric symptoms with Continuous Combined Hormone Replacement Therapy (CCHRT) has become increasingly difficult after the release of the Women's Health Initiative results. As a result, the research is actually focusing on development of alternatives to CCHRT.

Tibolone, which is a synthetic steroid that has estrogenic, progestogenic and androgenic properties, is reported to be a promising alternative. It has been used in Europe, in the same indication as CCHRT, for approximately twenty years but is not yet available in Canada.

Objective: We carried out a cost-utility analysis comparing a three-year-treatment course with Tibolone 2.5mg and Conjugated Equine Estrogens (CEE)/Medroxyprogesterone Acetate (MPA) [0.625mg/2.5mg] in the management of postmenopausal women with climacteric symptoms.

Methods: A Markov model, considering persistence, vaginal bleeding and climacteric symptoms, was elaborated to compare the different options in terms of cost and Quality Adjusted Life Years (QALYs), according to a public third-party payer perspective.

Results: Compared with CEE/MPA, Tibolone led to an increase in cost (\$485 for Tibolone v \$232 for CEE/MPA) and a slight increase in QALYs (2.08 for Tibolone v 2.05 for CEE/MPA). Consequently, the incremental cost per QALY gained ratio was \$9198.

Conclusions: According to the results, Tibolone seems to be a cost-effective alternative to CEE/MPA. However, those results should be interpreted with caution insofar as the difference in terms of QALY might or might not be significant depending on the clinical meaning granted to that difference and taking into account the limited data on Tibolone's long-term innocuity.

Key Words

Hormone Replacement Therapy – Tibolone – Menopause – Pharmacoeconomic analysis – Policy makers.

Introduction

Hormone replacement therapy's (HRT) efficacy is well established and documented in terms of treating postmenopausal symptoms. Those symptoms, taking account of hot flashes, night sweats, mood changes, sexual dysfunction and so on, can have a significant impact on women's quality of life. Furthermore, it has been predicted that 5.6 millions Canadian women, will reach the age of 50 years old and more in 2006¹. Most of those women will probably have to experience those symptoms during a certain period of their life.

Until recently, HRT was indicated for the management of climacteric symptoms and prevention of osteoporosis and cardiovascular diseases. However, the Women's Health Initiative trial showed that HRT respectively increased, at a significant degree, the relative risks (RR) of thromboembolic pathology [RR= 2.11 (1.58-2.82)] as well as the number of coronary events [RR= 1.29 (1.02-1.63)], compared to placebo. The coronary events, for the majority of cases, occurred during the first year of treatment. Moreover, HRT increased the total number of breast cancers (1.26 [1-1.59])². According to those results, HRT has been limited to the management of climacteric symptoms.

HRT is effective in alleviating climacteric complaints³⁻⁵ and prevention of osteoporosis⁶. One of his disadvantages is vaginal bleeding which is strongly correlated to premature discontinuation of treatment⁷. Therefore, many regimens of HRT that reduce vaginal bleeding, such as conjugated equine estrogen combined with medroxyprogesterone acetate [CEE/MPA (Premplus®; Wyeth-Canada)], have been developed. Nonetheless, CEE/MPA was still reported⁸ to be associated with high vaginal bleeding rates.

Another alternative is Tibolone [Livial® (NV Organon, Oss, The Netherlands)], a synthetic steroid that acts as a tissue-specific estrogenic, progestogenic and androgenic activity⁹. It is indicated in postmenopausal climacteric symptoms relief as well as prevention of osteoporosis⁹ and offers a better vaginal bleeding profile. This product has been used for almost 20 years but is not yet registered in Canada and USA as well.

Even though Tibolone's efficacy is well documented in the literature, little is known about its economic impact. We therefore aimed at determining the economic impact to the public third-party payer of Tibolone compared with CEE/MPA in the management of postmenopausal women suffering from climacteric symptoms.

Methods

Analytical framework

A Markov model was elaborate to assess costs and quality adjusted life year (QALY) for a 50-year-old postmenopausal woman suffering from climacteric symptoms. Indeed, a model similar to that used by Coyle D et al¹⁰ was adopted. The model is subdivided in three sub-models defined as follows: persistence to treatment, vaginal bleeding and climacteric symptoms (See figure 1). The temporal framework for each sub-model was three years with a three-month treatment cycle.

Persistence to treatment is characterized by two potential states namely to be on therapy or not. Non-persistence rates are estimated via the proportion of women who discontinues the treatment each cycle.

For the vaginal bleeding, there are two potential states: the presence or absence of bleeding. The probability that a woman under treatment experiments uterine bleeding is estimated via the cumulative rates of amenorrhoea per cycle.

With regard to the climacteric symptoms one can distinguish two states: presence of symptoms and reduction of symptoms. The women evolve to the different states at the end of each treatment cycle.

These three sub-models are interdependent. In fact, this model takes into consideration the persistent patient and works as follows. For the uterine bleeding, the persistent patients would have a decrease of QALYs compared to the non-persistent patients. This decrease owes to the fact that non-persistent patients would not experiment side effects, such as vaginal bleeding, related to treatments. On the other hand, for the climacteric symptoms, the persistent patients would have a higher number of QALY compared to that of the non-persistent patients. This is justified by the fact that the persistent patients would benefit from the treatment, contrary to the non-persistent.

To determine the improvement in QALYs induced by the options being studied, the following reasoning was adopted. For three years spent in perfect health, the total number of QALYs gained by a patient is 3. So, the calculation of QALYs generated by each option was obtained by withdrawing the loss in QALYs associated with the climacteric symptoms and uterine bleeding states from 3. As for costs of treatments, they were calculated for a three-year

therapy. This consisted in adding the costs associated with medications and vaginal bleeding, for the persistent patients.

Economic Analysis

Type of analysis and comparators

A cost-utility analysis has been carried out to estimate the incremental cost per QALY ratio of Tibolone with regard to CEE/MPA. This choice is based on the fact that patients' quality of life is a major health issue in this study. In addition, the comparators were: the combination of 0.625 mg/j CEE + 2.5 mg MPA versus 2.5 mg of Tibolone, daily and orally taken. These two options were selected owing to the fact that they have similar indications and they target the same population. Moreover, Premplus® (0.625/2.5 mg/j), which is the most common HRT form prescribed in Canada¹⁰, is the alternative likely to be replaced.

Discounting

Costs and benefits were discounted at a 3%¹¹ rate for the base analysis to take into account the fact that the temporal framework of this study is beyond a year. Sensitivity analysis was conducted with discounting at 0% and 5%¹¹.

Study perspective

This study has been conducted from a public third-party payer perspective, namely the Quebec healthcare system perspective. This choice is justified because our study has for goal to provide relevant information to the policymakers, for the management of postmenopausal women suffering from climacteric symptoms.

Data sources

Epidemiologic and clinical inputs

Persistence with therapy

The transition probabilities of persistence with CEE/MPA and Tibolone were based upon adjustment of estrogenotherapy persistence rates¹². This adjustment took into account two points. First of all, no study assessed persistence with CEE/MPA and Tibolone, in real situation and over a three-year time horizon. Moreover, estrogenotherapy has the same indication, similar adverse effects profile and targets the same population as CEE/MPA and Tibolone.

Persistence with CEE/MPA after 9 months was reported to be 33.7%¹³. To obtain persistence rates of CEE/MPA over three years, we adjusted persistence estimates of CEE/MPA at 9 months to those of estrogenotherapy (data for three years of treatment) via an exponential function. This exponential function has been chosen because it depicted, with accuracy, the persistence rates reduction process over the time and its determination coefficient was the highest.

In addition, Hammar et al⁷ have reported that there is a 6% difference between Tibolone and E₂/NETA in terms of persistence after a year of treatment, in favour of Tibolone. The same difference was considered between Tibolone and the CEE/MPA for determining the persistence rates with Tibolone (See Figure 2).

Impact of CEE/MPA and Tibolone on time to amenorrhoea

The probability that a woman will experience vaginal bleeding under treatment was based upon a randomised clinical trial¹⁴ comparing CEE/MPA to Tibolone. In this study¹³, the proportion of women experiencing bleeding each cycle was available up to a year. Indeed, the cumulative rates of bleeding were respectively 36.1 and 51.2% for Tibolone and CEE/MPA at one year. These data were used to predict bleeding rates for each 3-month cycle by extrapolating those data via an exponential function (See figure 3). The exponential function itself has been chosen because its determination coefficient was the highest and that function depicted with precision, the amenorrhoea rates reduction process over the time.

Impact of CEE/MPA and Tibolone on climacteric symptoms

The transition probabilities relating to the management of menopausal symptoms were obtained from a randomised clinical trial⁷ comparing Tibolone to ethinyl estradiol + norethisterone acetate (E₂/NETA). In this 48 weeks study, Tibolone and E₂/NETA reduced climacteric symptoms respectively in 65.9% ($p < 0.0001$) and 62.2% ($p < 0.0001$) of postmenopausal women. We assumed the same transition probabilities for CEE/MPA as for E₂/NETA, based on the evidence that there are no significant differences in control of menopausal symptoms between different oestrogen regimens¹⁰. The transition probabilities for CEE/MPA and Tibolone at one year were used to determine the transition probabilities of each cycle by extrapolating those data via an exponential function (See figure 4).

The probabilities estimates of CEE/MPA and Tibolone for the health states are respectively summarized in tables I and II.

Costs

According to the public third-party payer perspective, we have considered the costs of therapy initiation, drugs acquisition (CEE/MPA and Tibolone) and management of vaginal bleeding.

Resources identification

Initiation of therapy and acquisition cost of drugs

The costs of treatment with CEE/MPA and Tibolone included the cost of a medical examination for the initiation of the treatment, either at a general practitioner or at a gynaecologist, and cost of comparators. It has been arbitrarily assumed that 70% of women will consult a general practitioner while 30% will consult a gynaecologist. Uncertainty associated with this assumption was taken into account in sensitivity analyses.

Vaginal bleeding

In the absence of documentary sources published on the costs associated with the treatment of vaginal bleeding, we adopted the same assumptions as Botteman et al¹⁵. First of all, it is important to distinguish spotting, which are light uterine bleeding, from so-called uterine bleeding, which are moderate to abundant flows of blood. Women experiencing spotting during the first 3 months after the beginning of the therapy would consult their doctor, while those experiencing bleeding would incur an endometrial biopsy to draw aside polyps, fibroids and cancer cells proliferation¹⁵. Then, women still experiencing spotting, during the 6 months after the beginning of the therapy, would also incur an endometrial biopsy. Lastly, those experiencing bleeding at 6 months would not undergo laboratory tests insofar as they already made some at 3 months¹⁵.

The proportion of participants experiencing spotting or bleeding at 3 and 6 months¹⁵ were based upon a randomised clinical trial¹⁶ comparing Tibolone to CCHRT. The distribution of women experiencing spotting compared to those having bleeding was respectively 24% versus 76%, for CCHRT. As for Tibolone, the distribution was respectively 52% versus 48%, at 3 months. The corresponding figures at 6 months were 46% versus 54% and 28% versus

72%, respectively. These proportions were then applied to those of women having bleeding in our study. After the first year, women experiencing bleeding or spotting would incur an annual biopsy at months 15 and 27. This biopsy aims at checking the condition of the endometrium¹⁵.

Costs of resources

For the initiation of treatment, the costs of the medical examination at the general practitioner and the gynaecologist were respectively based on the fees schedule of general practitioners¹⁷ and the fees schedule of specialists¹⁸ (See table III). Then, the cost of the second gynaecologist visit and endometrial biopsy, for the management of vaginal bleeding, was estimated via the fees schedule of specialists¹⁸ while the acquisition cost of CEE/MPA was obtained via the data of the Régie d'Assurance Maladie du Québec (RAMQ)¹⁹ (See table III). Lastly, the acquisition cost of Tibolone was derived using the "Drug Tariff Online"²⁰ (See table III).

The cost calculation of the treatment with CEE/MPA and that of Tibolone was carried-out according to assumptions worked out for the state of persistence. With the first cycle of treatment, the third-party payer would defray medical examination costs and at least one month of medication costs for all the patients. For the subsequent cycles, it would defray the costs of medication only for the persistent patients. However, for the non-persistent patients, the assumption was that the latter took at least a month of medication at the first cycle, this owing to the fact that therapy's prescription is generally for a month, renewable. For the following cycles, the non-persistent patients would have taken their medication for at least half of the cycle. This is justified insofar as the proportion of patients which discontinues the treatment is constant from cycles 2 to 12.

Utility estimates

Utility estimates were associated with the following health states: no symptom (absence of menopausal symptoms and bleeding), bleeding (absence and presence) and climacteric symptoms (presence and reduction of symptoms).

Utility weights of the following states "no symptoms, no bleeding and bleeding were derived from the study of Botteman et al¹⁵ (see Table IV). As for the states "presence and

reduction of climacteric symptoms”, we put forth the following assumptions in the absence of documented data:

- A woman being in the state "presence of symptoms" would present with severe symptoms or mild to moderate symptoms. Therefore, the average of the weights of the states "severe symptoms" and mild to "moderate symptom" was used as the utility estimate associated with the state "presence with symptoms".

- In the same way, a woman being in the state "reduction of symptoms" would present with mild to moderate symptoms or no symptoms. Thus, the average of the weights of "no symptom" and "mild to moderate symptoms" was used as the utility estimate associated with "reduction of symptoms". The utility weights of the states “severe symptoms and mild to moderate symptoms” were also derived from the study of Botteman et al¹⁵.

After having determined the utility weights associated with the states “uterine bleeding” and “climacteric symptoms”, for CEE/MPA and Tibolone, it was necessary to calculate the number of QALYs. For each cycle of treatment, calculation consisted in multiplying the utility weights by the duration of the cycle considered (1 cycle = ¼ year). For the uterine bleeding, the persistent patients would have a decrease of the number of QALYs compared to the non-persistent patients. This decrease owes to the fact that non-persistent patients would not have side effects related to treatments. On the other hand, for the climacteric symptoms, the persistent patients would have a higher number of QALYs than that of the non-persistent patients. This is justified by the fact that the persistent patients would benefit from the treatment, contrary to the non-persistent.

Sensitivity analyses

Sensitivity analyses were carried out to take into account the uncertainty that exists around the key parameters of the Markov model. We tested the robustness of the base-case results by varying those parameters between the lower and upper bounds of the variation intervals defined for this purpose.

Two types of sensitivity analyses were performed, namely the univariate sensitivity analyses and the bivariate sensitivity analyses. The univariate sensitivity analyses consisted in determining the impact of the variation of each key parameter of the model, individually taken, on the study results. As for the bivariate sensitivity analyses, it consisted in

determining the impact of the variation of two parameters simultaneously on the base-case results.

Results

Base-case results

Costs of care

Tibolone led to a cost of \$ 485 while CEE/MPA was associated to a cost of \$ 232, over three years of treatment. The cost of Tibolone is approximately twice higher than that of the CEE/MPA. This is mainly explained by the fact that Tibolone's acquisition cost is higher than that of CEE/MPA.

Quality-adjusted life year

Tibolone and CEE/MPA have respectively generated 2.08 and 2.05 QALYs over three years of treatment.

Incremental cost-utility ratio

The calculation of the ICUR has been carried out as follows:

$$\text{ICUR} = \frac{(\text{Cost}_{\text{Tibolone}} - \text{Cost}_{\text{CEE/MPA}})}{(\text{QALYs}_{\text{Tibolone}} - \text{QALYs}_{\text{CEE/MPA}})}$$

Compared with CEE/MPA, Tibolone led to an increase in costs and QALYs (Table V). As a result, the incremental cost-utility ratio (ICUR) of Tibolone compared with CEE/MPA is \$ 9198 /QALY gained (Table V).

Sensitivity analysis

Univariate sensitivity analyses

Sensitivity analyses performed on the model parameters consisted in determining the impact of the variation of the latter on the ICUR. In the majority of cases, these sensitivity analyses showed that the base-case results were robust, i.e., the ICUR was below the threshold of \$ 20,000/QALY gained, threshold below which an option can be considered acceptable²¹. Indeed, according to table VI, the assumptions on bleeding as those on costs do not have notable impact on the conclusions of the study. However, the assumptions made on transition probabilities and utility weights, have a more marked impact on the ICUR.

Bivariate sensitivity analyses

The bivariate sensitivity analyses were conducted to determine how the ICUR was affected both by a variation of costs and QALYs, according to four scenarios. Scenario 1 consisted in determining the ICUR when the costs and QALYs reached respectively their maximum and minimum value for Tibolone versus the minimum and maximum value respectively for costs and QALYs for CEE/MPA. As for scenario 2, the costs and QALYs were respectively at their maximum and minimum value for CEE/MPA versus the minimum and maximum value respectively for costs and QALYs for Tibolone (See Table VII). In scenarios 3 and 4, we sought to determine the ICUR respectively when costs and QALYs reached their maximum value for the two options and when the costs and QALYs reached their minimum value.

The scenario 1 showed that Tibolone was the dominated strategy insofar as it generated higher costs than CEE/MPA with a slight increase in QALYs. For scenario 2 and 4, Tibolone seemed to be the best strategy insofar as the ICUR was below the threshold of \$20,000/QALY gained. For the scenario 3, the ICUR is slightly over \$20,000/QALY gained. It corresponds to a grade C technology according to Laupacis et al²¹, but is still cost-effective.

All things considered, the univariate as the bivariate sensitivity analyses put forward two points. First of all, the ICUR of Tibolone compared to CEE/MPA is sensitive to the variations to which some parameters of the model are prone. Nonetheless, this sensitivity to the variations does not affect significantly the conclusions of the study. Indeed, the ICUR is, in the majority of cases, well below \$20,000/QALY gained (See Table VII).

Discussion

Several economic studies have investigated the cost-effectiveness of various regimens of HRT^{22-27,28}. Most of them²²⁻²⁷ have assessed the benefit of long term clinical issues, namely the fractures due to osteoporosis and mortality related to the coronary diseases. However, they did not incorporate some short-term clinical issues in their models, namely the climacteric symptoms and vaginal bleeding, which may have a marked impact on postmenopausal's quality of life. As for the study of Brown A, Coyle D et al²⁸, they have a similar approach and results as ours. They compared transdermal HRT patches versus oral HRT and no therapy, according to a cost-effectiveness analysis. They found that transdermal HRT patches were not cost-effective compared to oral HRT. Nonetheless, they were cost-effective compared to no therapy.

Our study was based on a Markov model which takes into account persistence to treatment along with vaginal bleeding and climacteric symptoms. Indeed, persistence has a marked impact on costs of the compared strategies. Moreover, our temporal framework is about 3 years, which provides a better appreciation of the impact of Tibolone and CEE/MPA on costs and effects they generate, contrary to the pharmacoeconomic studies^{10,15,16} already published.

The results of this study suggest that Tibolone is a cost-effective strategy because the ICUR of Tibolone compared with CEE/MPA is below \$20,000/QALY gained. However, these results should be interpreted with caution insofar as the difference between Tibolone and CEE/MPA in terms of efficacy and QALYs does not seem to be significant. In fact, there is a slight increase in QALYs with Tibolone compared with CEE/MPA. This difference, that is about 0.03, is really difficult to appreciate in terms of improvement of quality of life and would probably be non significant in a clinical context. Moreover, the cost of the treatment with Tibolone is higher than that with CEE/MPA. According to this analysis, it would be thoughtful to recommend CEE/MPA as the cost-effective treatment. On the contrary, in addition to improving climacteric symptoms, Tibolone has positive impact on sexual well-being^{29,30} and mood³¹, with a low incidence of vaginal bleeding¹⁴ and breast pain³². This suggests that Tibolone may be an appropriate treatment alternative for patients who do not tolerate CEE/MPA, particularly for those with moderate to severe symptoms. Nonetheless, limited data on Tibolone's long-term innocuity (trend through coronary heart diseases risk

increase and deep venous thromboembolism risk decrease^{33,34}, according to surrogate endpoints) suggest that this medication should be used on the shortest period and at the lowest dose possible³⁵, after having weighed its risk benefit profile³⁵. Moreover, a monitoring of the lipid profile might be regularly performed in order to make sure that the patients are not exposed to a continuous risk increase of coronary heart diseases, what would tend to increase the costs associated with Tibolone. Finally, it is important to mention that this study was initiated before the publication of the new guidelines of the Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC 2006)³⁶, which recommends that HRT should be prescribed only for patients suffering from severe vasomotor symptoms, at the lowest dose and on the shortest period possible. Those guidelines do not affect the conclusions of our study, insofar as our recommendations are in phase with those of the SOGC.

Like any study, ours is prone to several limits. Indeed, there are methodological limits inherent to the Markov model. This model is a simplistic representation of the complexity of reality. Some states existing in real situation cannot be depicted in the model. For example, we have considered two states for climacteric symptoms even though this issue is stratified by severity in real situation (severe symptoms, mild to moderate symptoms and no symptom). In addition, there is uncertainty around some parameters of our model and many assumptions have been emitted. In fact, probabilities of transitioning from a state to another were based upon clinical trials lasting for approximately 12 months. To obtain probability estimate for each cycle up to twelve cycles, we were obliged to predict those probabilities by using exponential functions, because of lack of relevant data. Those predicted data could be different from the real ones. Moreover, in the absence of head-to-head clinical trial comparing Tibolone to CEE/MPA on climacteric symptoms, we used data pertaining to E₂/NETA in regard to the fact that there is no difference in terms of efficacy between different regimens of HRT⁹. To take in hand uncertainty around all those issues, we conducted univariate and bivariate sensitivity analyses on all model parameters. The results of these analyses have showed the robustness of the main findings and have strengthened the conclusion of this study. That said, this model was exclusively designed to assess the economic impact of Tibolone compared with CEE/MPA in the management of postmenopausal symptoms in the short term but did not take into account the option's possible long-term clinical or economic impacts (either risks or benefits). Specifically, serious effects of those options on cancer,

cardiovascular disease, osteoporosis, and other conditions were not assessed. However, given that consensus recommendations seem to be evolving toward shorter duration of therapy, the decision to ignore the impact that would result after long-term therapy seems justified. Then, we did not take into consideration some costs, like lost of productivity, that can have an impact on the results.

Finally, the scales used to appreciate the reduction of climacteric symptoms in the clinical trials were subjective and we put forth several assumptions related to the incidence of spotting and bleeding, determination of utility weights for presence and reduction of climacteric symptoms. Those assumptions could have created bias in the results analysis.

Conclusion

In spite of its limits, this study provides relevant information for the management of postmenopausal women suffering from climacteric symptoms. In fact, the results suggest that Tibolone is cost-effective compared to CEE/MPA because the incremental cost per QALY gained is \$ 9198, a cost that is well below the \$ 20,000 threshold. Even though this ICUR is attractive, we should keep in mind that Tibolone generates high costs for a slight increase in QALYs. Therefore, CEE/MPA should be recommended as the cost-effective treatment. Nonetheless, Tibolone may be an appropriate treatment option for patients with moderate to severe symptoms who do not tolerate side effects associated to ECE/AMP, like the vaginal bleeding and breast pain. Once again, the initiation of therapy with Tibolone should be done in the light of its risk benefit balance and on the shortest period possible.

References

1. Conférence canadienne de consensus sur la ménopause et l'ostéoporose 2000/2001. Tiré à part du *JOGC* 2001 ;23 (12) :1-97.
2. Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
3. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-1218.
4. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, Barrett-Connor E. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:982-988.
5. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
6. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density-The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729-38.
7. Hammar M, Christau J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:904-911.
8. Archer DF, Pickar JH, Bottigioni F. Bleeding patterns in post-menopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-692.
9. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Jan;87(1):16-23.
10. Coyle D, Cranney and Tugwell P. Economic Evaluation of Norethisterone Acetate/Ethinylestradiol (FemHRT) for Women with Menopausal Symptoms. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (9): 661-669.
11. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart LG. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Third edition. 2005
12. Pilon D, Castilloux AM, Leloir J. Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Obstet Gynecol* 2001; 97:97-100.
13. Simon JA, Wysocki S, Brandman J, Axelsen K. A comparison of therapy continuation rates of different hormone replacement agents: a 9-month retrospective, longitudinal analysis of pharmacy claims among new users. *Menopause* 2003. Vol. 10, No. 3, pp. 37-44.

14. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hanggi W, Sathanandan SM, Christau S, Helmond F. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 2002; 109: 886-893.
15. Botteman MF, Shah NP, Lian J, Pashos CL, Simon JA. A cost-effectiveness evaluation of two continuous-combined hormone therapies for the management of moderate-to-severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2004; 11(3):343-355.
16. Jonathan M, Julian F Guest. Economic impact of Tibolone compared with continuous combined Hormone Replacement Therapy: *In the management of postmenopausal women with climacteric symptoms in the UK. Pharmacoeconomics* 2000; 18 (5): 477-486.
17. Manuel de facturation des omnipraticiens. www.ramq.gouv.ca/fr/professionnels/medomni/manuel/manu_tdm.shtml.
18. Manuel de facturation des spécialistes. www.ramq.gouv.ca/fr/professionnels/medspe/manuel/man150.shtml.
19. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. www.ramq.gouv.qc.ca
20. Drug Tariff Online. www.drugtariff.com
21. Laupacis A, Feeny D, Detsky A, Tugwell P. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? *CAN MED ASSOC J* 1992; 146 (4): 473-481.
22. Daly E, Roche M, Barlow D, et al. HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 1992; 48 (2): 368-400.
23. Tosteson ANA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Baillière Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5 (4): 943-59.
24. Cheung AP, Wren BG. A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause. *Med JAust* 1992; 156:312-6.
25. Le Pen C, Maurel F, Roux C, et al. The long term effectiveness of preventive strategies of osteoporosis in postmenopausal women: a modelling approach. In: *Modélisation*. Paris: SNIP, 1997.
26. Visentin P, Ciravegna R, Fabris F. Estimating the cost per avoided hip fracture by osteoporosis treatment in Italy. *Maturitas* 1997; 26: 185-92.
27. Meunier PJ, Delmas PD, Eastell R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Ther* 1999; 21 (6): 1025-44.
28. Brown A, Coyle DA, Chen S, Cumming DC, Mensinkai S. Transdermal Hormone Replacement Therapy Patches for Women with Postmenopausal Symptoms: Economic Analysis of Short-Term Use. CCOHTA. Technology Report 2006. Issue 61.
29. Nathorst-Böös J, Hammar M. Effect on sexual life-a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas* 1997;26:15-20.
30. Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, et al. Comparative effect of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:161-8.
31. Egarter Ch, Huber J, Leikermoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996;23:55-62.

32. Palomba S, Di carlo C, Morelli M, et al. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003;45:267-73.
33. Bedenek-Jaszmann LJ. Long-term placebo-controlled efficacy and safety study of ORG OD 14 in climacteric women. *Maturitas suppl* 1987; 1:25-33
34. Walker I, Davidson A, Yates R, McEwan HP. The effect of the synthetic steroid Org OD14 on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1985; 53:303-305
35. Canadian Consensus Conference on Menopause. *JOGC* 2006;28:1-93

Table I. CEE/MPA: Transition probabilities of health states related to menopause

<i>Cycles</i>	<i>Non-persistence</i>	<i>No bleeding-> bleeding</i>	<i>Presence -> reduction of climacteric symptoms</i>
0-3	0,5703 ¹³	0,4060 ¹⁴	0,5732 ⁷
3-6	0,1144 ¹³	0,1111 ¹⁴	0,0397 ⁷
6-9	0,1144 ¹³	0,0492 ¹⁴	0,0397 ⁷
9-12	0,1144 ¹³	0,0279 ¹⁴	0,0397 ⁷
12-15	0,1144 ¹³	0,2413 ¹⁴	0,0397 ⁷
15-18	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
18-21	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
21-24	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
24-27	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
27-30	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
30-33	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷
33-36	0,1144 ¹³	0,1480 ¹⁴	0,0397 ⁷

Table II. Tibolone: Transition probabilities of health states related to menopause

<i>Cycles</i>	<i>Non-persistence</i>	<i>No bleeding-> bleeding</i>	<i>Presence -> reduction of climacteric symptoms</i>
0-3	0,4840 ¹³	0,2310 ¹⁴	0,6149 ⁷
3-6	0,1144 ¹³	0,0689 ¹⁴	0,0397 ⁷
6-9	0,1144 ¹³	0,0531 ¹⁴	0,0397 ⁷
9-12	0,1144 ¹³	0,0575 ¹⁴	0,0397 ⁷
12-15	0,1144 ¹³	0,1358 ¹⁴	0,0397 ⁷
15-18	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
18-21	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
21-24	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
24-27	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
27-30	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
30-33	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷
33-36	0,1144 ¹³	0,0972 ¹⁴	0,0397 ⁷

Table III: Costs of resources used for the climacteric symptoms treatment

Parameters	Cost per cycle (3 months) (\$ Can ; variation bound)	References
Initiation of therapy		
General practitioner visit	17	17
Gynaecologist visit	61	18
Drugs acquisition		
CEE/MPA	45	19
Tibolone	94 [70-118]	20
Management of vaginal bleeding		
<i>Spotting</i> at month 3 [Second gynaecologist visit]	15.00	18
Bleeding at month 3 (Endometrial biopsy)	22.50	18
<i>Spotting</i> at month 6 (Endometrial biopsy)	22.50	18
Bleeding at month 6 (No action)	0	-

Table IV. Utility weights associated with menopause related health states

Health states	Utility [Ref]	Variation	
		Lower bound [Ref]	Upper bound [Ref]
(1) Severe climacteric symptoms	0.59 ¹⁵	0.55 ¹⁵	0.64 ¹⁵
(2) Mild to moderate climacteric symptoms	0.83 ¹⁵	0.81 ¹⁵	0.85 ¹⁵
(3) Presence of climacteric symptoms [Average of (1) and (2)]	0.71	0.55 ¹⁵	0.85 ¹⁵
(4) Reduction of climacteric symptoms [Average of (2) and (6)]	0.915	0.81	1
(5) Vaginal bleeding	0.95 ¹⁵	0.81 ¹⁵	0.98 ¹⁵
(6) No symptom	1	-	-

Table V. Incremental cost utility ratio of Tibolone with regard to CEE/MPA

	Tibolone	CEE/MPA
<i>Cost (\$) at 3%</i>	485	232
<i>QALY at 3%</i>	2.08	2.05
<i>ICUR of Tibolone (\$/QALY gained)</i>		9198

Table VI. Univariate sensitivity analyses

	Base-case parameters (<i>variation</i>)	ICUR ^a	ICUR ^b
Transition probabilities			
<i>Persistence</i>			
CEE/MPA - Tibolone	[-25% ;+25%]	Dominant	2105 [*]
<i>Vaginal bleeding</i>			
CEE/MPA - Tibolone	[-25% ;+25%]	6608 [*]	14491 [*]
<i>Climacteric symptoms</i>			
CEE/MPA - Tibolone	[-25% ;+25%]	dominated	3191 [*]
Utility estimates			
<i>Presence of symptoms</i>			
CEE/MPA - Tibolone	0.71 [0.55-0.85]	dominated	338 [*]
<i>Reduction of symptoms</i>			
CEE/MPA - Tibolone	0.915 [0.81-1]	dominated	2063 [*]
<i>Vaginal bleeding</i>			
CEE/MPA - Tibolone	0.95 [0.81-0.98]	dominated	2578 [*]
Costs (\$)			
<i>Initiation of therapy</i>			
General practitioner consultation	70% [70% - 90%]	9520 [*]	8875 [*]
Gynaecologist consultation	30% [30% - 10%]		
<i>Drug acquisition</i>			
Tibolone	94.05 [70.54-117.56]	8049 [*]	10346 [*]
<i>Assumptions on vaginal bleeding</i>			
Spotting at 3 months (Tibolone)	52% [39-65]	9192 [*]	9212 [*]
Spotting at 3 months (CEE/MPA)	24% [18-30]		
Bleeding at 3 months (Tibolone)	48% [36-60]	485 [*]	9236 [*]
Bleeding at 3 months (CEE/MPA)	76% [57-95]		
Spotting at 6 months (Tibolone)	28% [21-35]	9151 [*]	9198 [*]
Spotting at 6 months (CEE/MPA)	46% [34.5-57.5]		
Discounting (%)	3% [0-5]	9166 [*]	9219 [*]

a : Lower bound for Tibolone and upper bound for CEE/MPA

b: Lower bound for CEE/MPA and upper bound for Tibolone

* : Cost-effective treatment

Table VII. Bivariate sensitivity analyses

	Tibolone	CEE/MPA
Scenario 1		
<i>Discounted cost (\$) at 3%</i>	695	231
<i>Discounted QALY at 3%</i>	1.59	2.45
<i>ICUR_{Tibolone CEE/MPA} (\$/QALY gained)</i>	dominated	-
Scenario 2		
<i>Discounted cost (\$) at 3%</i>	293	250
<i>Discounted QALY at 3%</i>	2.47	1.55
<i>ICUR_{Tibolone CEE/MPA} (\$/QALY gained)</i>	47*	-
Scenario 3		
<i>Discounted cost (\$) at 3%</i>	695	250
<i>Discounted QALY at 3%</i>	2.47	2.45
<i>ICUR_{Tibolone CEE/MPA} (\$/QALY gained)</i>	22252*	-
Scenario 4		
<i>Discounted cost (\$) at 3%</i>	293	231
<i>Discounted QALY at 3%</i>	1.59	1.55
<i>ICUR_{Tibolone CEE/MPA} (\$/QALY gained)</i>	1562*	-

Scenario 1: Costs and QALYs respectively at their maximum and minimum value for Tibolone versus the minimum and maximum value respectively for costs and QALYs for CEE/MPA

Scenario 2: Costs and QALYs respectively at their maximum and minimum value for CEE/MPA versus the minimum and maximum value respectively for costs and QALYs for Tibolone

Scenario 3: Costs and QALYs at their maximum value for Tibolone and CEE/MPA

Scenario 4: Costs and QALYs at their minimum value for Tibolone and CEE/MPA

*: Cost-effective treatment

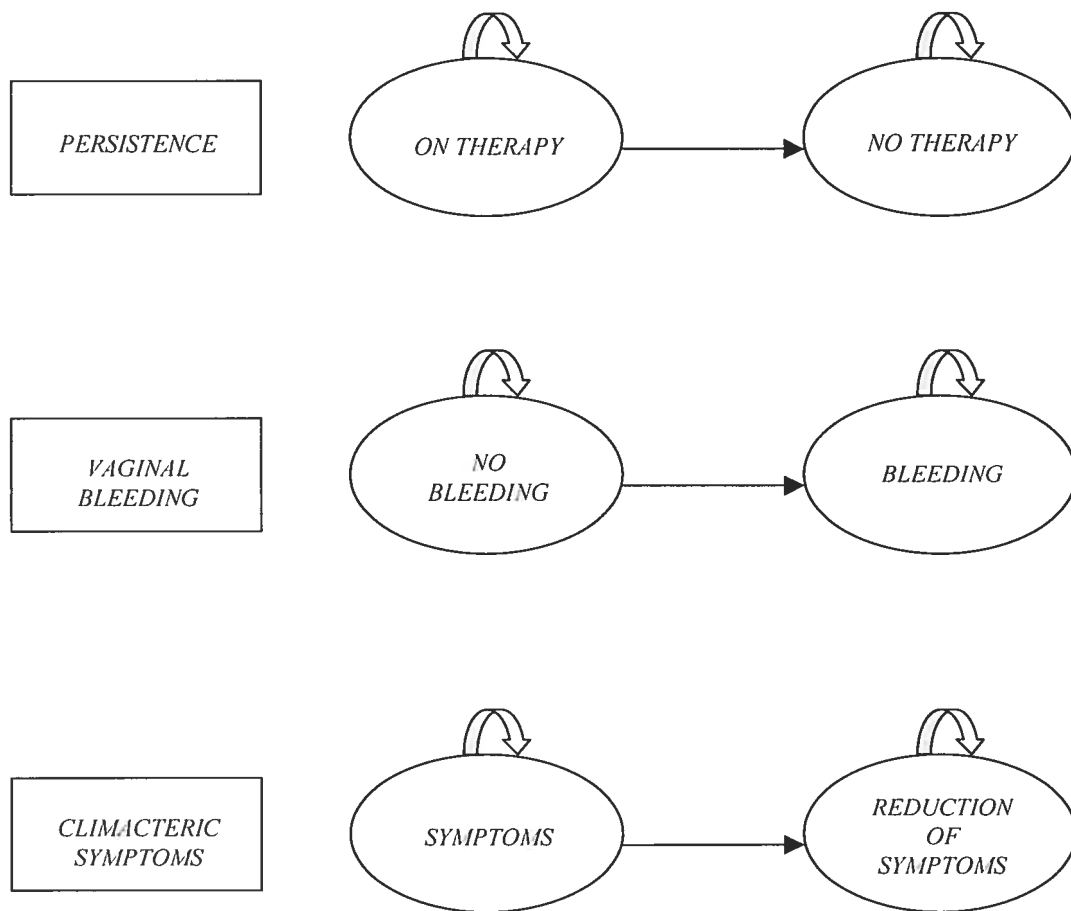


Fig 1. Markov Model of Hormone Replacement Therapy with Tibolone or CEE/MPA

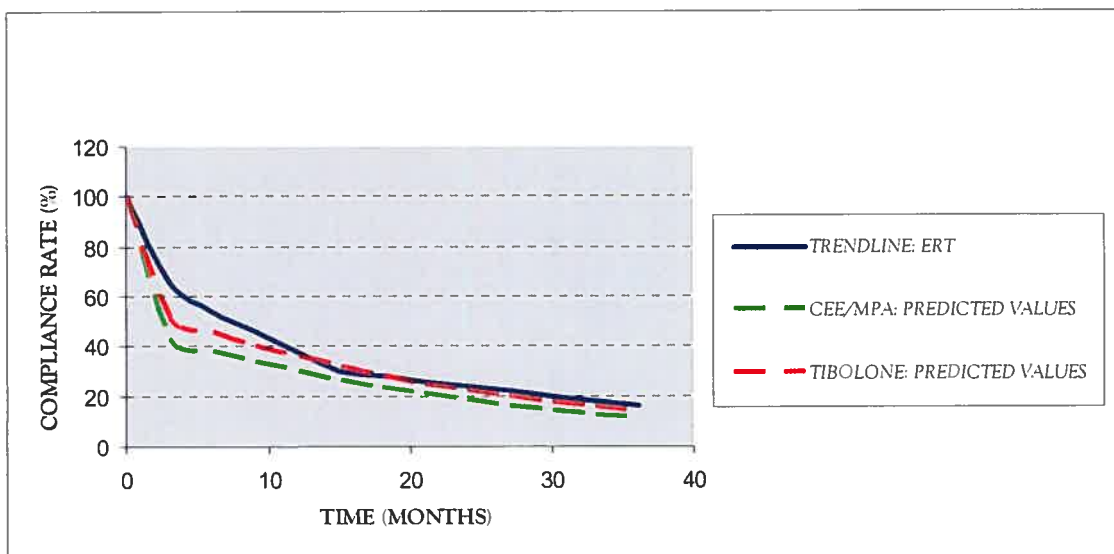


Fig 2. Cumulative rates of persistence with estrogenotherapy (ERT), CEE/MPA and Tibolone

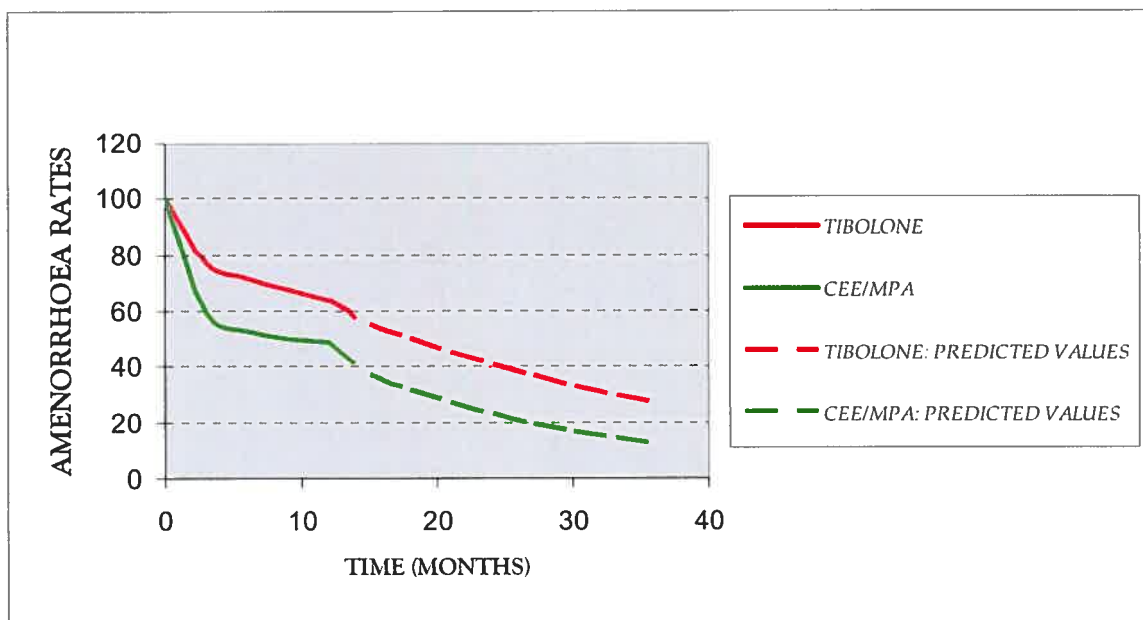


Fig 3. Cumulative rates of amenorrhoea with CEE/MPA and Tibolone

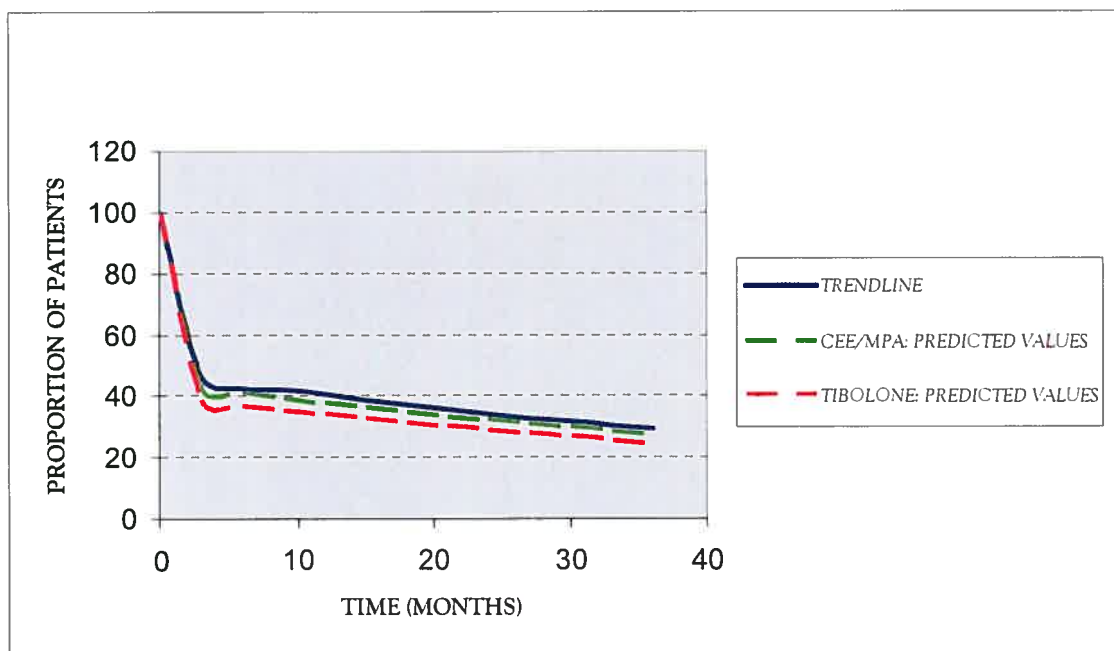


Fig 4. Proportion of patients having a reduction of the climacteric symptoms

ANNEXE I

Tableaux récapitulatifs des études majeures réalisées sur le THS (CEE/MPA) et la Tibolone

1. THS ET SYMPTÔMES CLIMATÉRIQUES

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Barnabei VM et al ¹³ , Obstet Gynecol, 2002	Évaluer la fréquence et la sévérité des symptômes ménopausiques et la réponse au THS chez des femmes âgées (Etude HERS)	Données tirées du Estrogen/Progestin Replacement Study, Essai clinique randomisé contrôlé	2763 ♀ post ménopausées, non hystérectomisées ayant des pathologies coronariennes établies Age: 55-88 ans	0.625 mg oestrogènes conjugués plus 2.5 mg/j d'acétate de médroxyprogestérone Vs placebo Durée de suivi: 4 ans	Après la 1 ^{re} année : réduction de la proportion des bouffées de chaleur dans le groupe CEE [12% ayant une amélioration marquée, 73% une faible amélioration (pour CEE) Vs une amélioration marquée pour 2%, 46% ayant une faible amélioration (pour le placebo) ; P<0.001]
Greendale GA et al ¹⁴ , Obstet Gynecol, 1998	Évaluer les différences entre le placebo, les oestrogènes, et chacun de trois régimes d'oestrogène-progestine sur les symptômes ménopausiques	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	- 875 femmes post ménopausées Age: 45-64 ans.	Placebo; ECE quotidiens (0.625 mg); ECE (0.625 mg) + AMP cyclique (10 mg); ECE (0.625 mg) + AMP quotidien (2.5 mg), et ECE (0.625 mg) plus progestérone micronisée cyclique (200 mg). Durée de suivi: 3 ans	À 1 an, chaque traitement actif a démontré un effet protecteur, statistiquement significatif, contre des symptômes vasomoteurs comparés au placebo [(ORs) 0.17-0.28]. Néanmoins, les régimes contenant la progestine ont été sensiblement associés à des niveaux plus élevés de douleurs au niveau des seins (OR de 1.92-2.27). Comparé au placebo, les femmes randomisées aux oestrogènes équins conjugués n'ont rapporté aucune augmentation de poids. Ceux randomisés au MPA ont rapporté moins de gain de poids (OR 0.61-0.69) comparé au placebo.
Utian WH et al ¹⁵ , Fertil Steril, 2001	Évaluer l'efficacité de doses inférieures d'oestrogènes conjugués équins (CEE) plus l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) pour soulager des symptômes vasomoteurs et l'atrophie vaginale	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	Deux mille, six cents, soixante-treize, femmes post ménopausées saines ayant un utérus intact Age: 53 ans	[En mg/j] 0.625 ECE; 0.625 ECE, + 2.5 AMP; 0.45 ECE; 0.45 ECE + 2.5 AMP; 0.45 ECE + 1.5 MPA; 0.3 ECE + 1.5 MPA; Placebo Durée de suivi: 1 an	Réduction du nombre quotidien moyen et de la sévérité des bouffées de chaleur dans tous les groupes sous traitement CEE, statistiquement différents du placebo.

2. THS ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Humphrey LL et al ¹⁶ , Ann Intern Med, 2002	Evaluer le THS en prévention primaire de maladie cardiovasculaire chez les femmes post-ménopausées	Méta-analyse	Articles portant sur la prévention primaire de maladies cardiovasculaires en association avec le THS	Hormonothérapie substitutive ; oestrogénothérapie substitutive ; pas de traitement	- Evénements coronariens RR= 0.8 [0.68-0.95] - Mortalité coronarienne RR= 0.62 [0.4-0.9]
Hulley S et al ¹⁷ , JAMA, 1998	Déterminer si l'association E+P réduit le risque d'événements coronariens chez des femmes post-ménopausées ayant une cardiopathie.	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	- 2763 femmes post-ménopausées, non hystérectomisées, souffrant de cardiopathie. - Age moyen : 65 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 4 ans	- Evénements coronariens (1ère année de traitement) RR= 1.52 [1.01-2.29] - Evénements coronariens (durée totale du suivi) RR= 0.99 [0.81-1.22] - Thromboembolie veineuse RR= 2.08 [1.28-3.4]
Writing group for the WHI investigators ¹⁸ , JAMA, 2002	Evaluer la balance bénéfice/risque du THS le plus utilisé aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 1)	- 16608 femmes post-ménopausées en santé, non hystérectomisées. - Age moyen : 63.3 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 5.2 ans	- Evénements coronariens RR= 1.29 [1.02-1.63] - Thromboembolie veineuse RR= 2.11 [1.58-2.82] - Embolie pulmonaire RR= 2.13 [1.39-3.25]
The Women's Health Initiative Committee ¹⁹ , JAMA, 2004	Evaluer la balance bénéfice/risque de l'oestrogénothérapie la plus utilisée aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 2)	- 10739 femmes post-ménopausées en santé, hystérectomisées. - Age moyen : 63.6 ans	- 0.625 mg/j ECE VS placebo - Durée du suivi: 6.8 ans	- AVC RR=1.41 [1.07-1.85] - Evénements coronariens : inchangé - Thromboembolie veineuse RR= 1.33 [0.99-1.79] - Embolie pulmonaire RR= 1.34 [0.7-2.55] - AVC RR=1.39 [1.1-1.77]

3. THS ET CANCERS

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Writing group for the WHI investigators ¹⁸ , JAMA, 2002	Evaluer la balance bénéfice/risque du THS le plus utilisé aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 1)	- 16608 femmes post-ménopausées en santé, non hystérectomisées. - Age moyen : 63.3 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 5.2 ans	- Cancer du sein RR= 1.26 [1.00-1.59] - Cancer du colon RR= 0.63 [0.43-0.92] - Cancer de l'endomètre RR= 0.83 [0.47-1.47]
The Women's Health Initiative Steering Committee ¹⁹ , JAMA, 2004	Evaluer la balance bénéfice/risque de l'oestrogénothérapie la plus utilisée aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 2)	- 10739 femmes post-ménopausées en santé, hystérectomisées. - Age moyen : 63.6 ans	- 0.625 mg/j ECE VS placebo - Durée du suivi: 6.8 ans	- Cancer du sein RR= 0.77 [0.59-1.01]

4. THS ET PROTECTION OSSEUSE

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Writing group for the WHI investigators ¹⁸ , JAMA, 2002	- Evaluer la balance bénéfice/risque du THS le plus utilisé aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 1)	- 16608 femmes post-ménopausées en santé, non hystérectomisées. - Age moyen : 63.3 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 5.2 ans	- Fracture ostéoporotique du col du fémur RR=0.66 [0.44-0.98]
The Women's Health Initiative Steering Committee ¹⁹ , JAMA, 2004	Evaluer la balance bénéfice/risque de l'oestrogénothérapie la plus utilisée aux USA	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle (Bras numéro 2)	- 10739 femmes post-ménopausées en santé, hystérectomisées. - Age moyen : 63.6 ans	- 0.625 mg/j ECE VS placebo - Durée du suivi: 6.8 ans	- Fracture ostéoporotique du col du fémur RR=0.61 [0.41-0.91]
Cauley JA et al ²⁰ , JAMA, 2003	Evaluer l'hypothèse selon laquelle la réduction du risque relatif de fractures par l'association oestrogène plus progestine diffère selon les facteurs de risque de fractures	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	- 16608 femmes post-ménopausées en santé, non hystérectomisées. - Age moyen : 63.3 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 5.2 ans	- DMO augmentée de 3.7% après trois de traitements contre un gain de 0.14% dans le groupe placebo (P<0.001). - Baisse du risque total de fracture de 24% dans le groupe traité par rapport au groupe placebo (RR= 0.76 [0.69-0.83])

5. THS ET MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Shumaker SA et al ²¹ , JAMA, 2003	Évaluer l'effet de l'oestrogène plus la progestine sur l'incidence de démence et d'affaiblissement cognitif léger comparativement au placebo	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	4532 femmes post-ménopausées ne souffrant pas de démence, âgé 65 ans ou plus	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 4.05 ans	- 40 démences (dont 20 Alzheimer) dans le groupe THS contre 21 démences (dont 12 Alzheimer) dans le groupe placebo soit un RR= 2.05 [1.21-3.48]
Rapp SR et al ²² , JAMA, 2003	Déterminer si l'oestrogène plus la progestine protège la fonction cognitive globale chez les femmes post-ménopausées âgées	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	4532 femmes post-ménopausées ne souffrant pas de démence, âgées 65 ans ou plus	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 4.2 ans	- Les femmes traitées par THS ont été plus nombreuses (6,7 %) à voir leurs fonctions cognitives diminuer (déclin ≥2 DS) rapport aux femmes du groupe placebo (4,8 %) (P = .008).
Wassertheil-Smoller et al ²³ , JAMA, 2003	Évaluer l'effet de l'oestrogène plus la progestine sur les AVC ischémiques et hémorragiques et déterminer si l'effet de l'oestrogène plus la progestine a été modifié par les niveaux de base des marqueurs sanguins.	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	16 608 femmes âgées de 50 à 79 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: 5.6 ans	- AVC ischémiques : HR= [1.44 (95% CI, 1.09-1.90)] - AVC hémorragiques : HR= [0.82 (95% CI, 0.43-1.56)] - Majoration du risque d'AVC ischémiques allant de 1.3% sous placebo à 1.8% sous THS.

6. THS ET QUALITÉ DE VIE

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS [RR et (IC) ₉₅]
Hays J et al ^{2,4} , N Engl J Med, 2003	Déterminer l'effet de l'estrogène plus la progestine sur la qualité de vie des femmes post- ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, en double aveugle	- 16608 femmes post- ménopausées en santé, non hystérectomisées - Age moyen : 63.3 ans	- 0.625 mg/j ECE+2.5 mg AMP VS placebo - Durée du suivi: Pas clairement spécifiée (3 ans)	Echelle utilisée : RAND 36 Pas d'effet cliniquement significatif chez les femmes asymptomatiques, sauf pour trois items sur treize : activité physique, douleur, qualité du sommeil (statistiquement significatif à un an mais plus à trois ans)

7. TIBOLONE ET SES EFFETS SUR LES SYMPTÔMES CLIMATÉRIQUES ET LA FONCTION SEXUELLE

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Kicovic et al ²⁶ , Reproduction, 1982	Tester l'efficacité de Org OD 14 (Tibolone) chez les femmes ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle, chassé croisé	- 82 femmes ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés - Age moyen : Pas clairement spécifié	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 16 semaines par période	Sur une échelle de score de 0 à 3 : - 39% de réduction de bouffées de chaleur - 28% de réduction de sueurs nocturnes ($P<0.001$)
Cittadini et al ²⁷ , Reproduction, 1982	Tester l'efficacité de Org OD 14 (Tibolone) chez les femmes ménopausées	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 60 femmes ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés - Age moyen : Pas clairement spécifié	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 6 semaines	Aucune différence statistiquement significative sur les symptômes : irritabilité, palpitations dorsalgies, transpiration
Nevinny-Stickel et al ²⁸ , Arch Gynecol, 1983	Tester l'efficacité de Org OD 14 (Tibolone) chez les femmes post- ménopausées	Essai clinique randomisé, double aveugle, chassé croisé	- 35 femmes ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés - Age : 48-69 ans	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 16 semaines par période	Sur une échelle de score de 0 à 3 : - réduction de la fréquence ($P<0.003$) et de la sévérité ($P<0.01$) des bouffées de chaleur - réduction de sueurs nocturnes ($P<0.01$) - réduction des maux de tête ($P<0.02$) - Fonction sexuelle : aucune différence
Bedenek-Jaszmann LJ ²⁹ , Maturitas, 1987	Tester l'efficacité de Org OD 14 (Tibolone) chez les femmes post- ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 60 femmes post- ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés - Age : 44-61 ans	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 48 semaines	Sur une échelle de score de 0 à 3 : - réduction significative des bouffées de chaleur ($P<0.001$), sueurs nocturnes ($P<0.01$), fatigue ($P<0.05$).
Laan et al ³⁰ , Climacteric, 2001	Comparer l'effet de trois mois de traitement de Tibolone comparativement	Essai clinique randomisé, double aveugle, chassé croisé	- 38 femmes post- ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 12 semaines	- Réduction significative des bouffées de chaleur ($P<0.0005$) ; pas de changement au niveau de la sévérité des sueurs nocturnes et de la qualité du sommeil - Fonction sexuelle : augmentation

8- TIBOLONE ET SES EFFETS SUR LES SAIGNEMENTS VAGINAUX

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Berning et al ³⁶ , Maturitas, 2000	Etudier une corrélation potentielle entre les saignements utérins et les niveaux d'oestradiol (E2)/la morphologie de l'endomètre chez les femmes nouvellement post-ménopausées utilisant la Tibolone (Livial®).	Essai clinique randomisé contrôlé	- 94 femmes post-ménopausées (1 à 3 ans après une ménopause spontanée) en santé - Age : 50 et plus	1.25/2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 96 semaines	Proportion de patientes souffrant d'épisodes de saignements : - Tibolone : 51% vs Placebo: 22% avec P<0.05
Hammar et al ³³ , Br J Obstet Gynaecol, 1998	Comparer les effets de deux traitements dans le contrôle des symptômes ménopausiques, des épisodes de saignements utérins, des effets secondaires et de leur profil de sécurité.	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 437 femmes post-ménopausées non hystérectomisées - Age : 53 et plus	- 2.5 mg de Tibolone Vs 2 mg du 17 bêta-estradiol plus 1 mg d'acétate de norethisterone (E2/NETA) - Durée de suivi : 48 semaines	Proportion de patientes souffrant d'épisodes de saignements : - Tibolone : 34% vs E2/NETA : 58% avec P<0.0001
Winkler U et al ³⁷ , Fertil Steril, 2000	Déterminer les effets de la Tibolone et de l'association E2/NETA sur les paramètres impliqués dans le mécanisme de la coagulation	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 60 femmes post-ménopausées en santé - Age : 45-70 ans	- 2.5 mg de Tibolone Vs 2 mg du 17 bêta-estradiol plus 1 mg d'acétate de norethisterone (E2/NETA) - Durée de suivi : 24 semaines	Proportion de patientes souffrant d'épisodes de saignements : - Tibolone : 25% vs E2/NETA : 50%
Farook Al-Azzawi et al ³⁸ , Obstet Gynecol, 1999	Comparer les effets de l'association Valérate d'estradiol+Norethisterone et la Tibolone sur les symptômes vasomoteurs, sur les lipoprotéines et le profil de saignements	Essai clinique randomisé, ouvert	- 235 femmes post-ménopausées - Age moyen : 53.8±4.85 ans	- 2.5 mg/j Tibolone Vs 2 mg E2 V micronisé - Durée de suivi : 48 semaines	Le nombre d'épisode de saignements, le nombre de jours de saignements ainsi que les scores associés aux saignements étaient significativement élevés dans le groupe THS que dans le groupe Tibolone (P<0.05) dans les 3 premiers mois uniquement.

Huber J et al ³⁹ , BJOG, 2002	Comparer la Tibolone au ECE/AMP sur les taux de saignements, la qualité de vie et le profil de sécurité.	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 501 femmes post-ménopausées en santé - Age: Moins de 65 ans	- 2.5 mg/j de Tibolone Vs ECE/AMP (0.625/5 mg/j) - Durée de suivi : 48 semaines	La Tibolone induisait une incidence de saignements cumulatifs significativement moins élevée dans le groupe Tibolone (36.1%) comparativement au groupe ECE/AMP (51.2%) à un an.
--	--	---	--	--	---

9. TIBOLONE ET SES EFFETS SUR LE MÉTABOLISME DES LIPIDES

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Walker et al ⁴⁰ , Thromb Haemost, 1985	Etudier l'effet de la Tibolone sur les lipides sanguins et la fibrinolyse	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 27 femmes post- ménopausées - Age : 38-67 ans	- 2.5 mg de Tibolone Vs Placebo - Durée du suivi : 12 semaines	<i>Effets sur les lipides :</i> - Tibolone : 34% de baisse du HDL-cholestérol. Pas d'effet sur le LDL-C <i>Effet sur la coagulation :</i> La tibolone augmente le taux d'hémoglobine, l'antithrombine III et le plasminogène. Excepté le taux d'hémoglobine, ces effets disparaissent après deux semaines. <i>Effets sur les lipides :</i> - Tibolone : 35% de baisse du HDL-cholestérol. 40% de baisse des triglycérides ; Pas d'effet sur le LDL-C.
Benedek-Jaszmann LJ ²⁹ , Maturitas, 1987	Tester l'efficacité de Org OD 14 (Tibolone) chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 60 femmes post- ménopausées présentant des bouffées de chaleur et symptômes associés - Age : 44-61 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 48 semaines	<i>Effet sur la coagulation :</i> Pas évalué <i>Effets sur les lipides :</i> Pas déterminé <i>Effet sur la coagulation :</i> - Augmentation du taux de plasminogène, d'antithrombine III, d'hémoglobine, d'hématocrite et des plaquettes par la Tibolone. - Augmentation de l'activité fibrinolytique
Cortes-Prieto et al ⁴¹ , Maturitas, 1987	Tester l'effet de Org OD 14 (Tibolone) sur le mécanisme hémostatique des femmes post- ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 60 femmes post- ménopausées - Age : 47-55 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 12 semaines	<i>Effets sur les lipides :</i> Pas déterminé <i>Effet sur la coagulation :</i> - Augmentation du taux de plasminogène, d'antithrombine III, d'hémoglobine, d'hématocrite et des plaquettes par la Tibolone. - Augmentation de l'activité fibrinolytique
Parkin et al ⁴² , Maturitas, 1987	Tester l'effet de l'utilisation à long terme de l'Org OD 14 (Tibolone) sur la coagulation chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 98 femmes post- ménopausées - Age moyen : 50 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 104 semaines	<i>Effets sur les lipides :</i> Pas déterminé <i>Effet sur la coagulation :</i> - Augmentation significative du taux de plasminogène, d'antithrombine III

Bjarnason et al ⁴³ , J Clin Endocrinol Metab, 1997	Etudier l'influence de la Tibolone sur la coagulation, la fibrinolyse et le métabolisme des lipides chez les femmes post-ménopausées.	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 91 femmes post-ménopausées en santé - Age moyen : 66 ans	- 1.25/2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 104 semaines	<i>Effets sur les lipides :</i> - Tibolone : 30% de baisse du HDL-cholestérol. 15 % de baisse sur le cholestérol total et les triglycérides ; Pas d'effet sur le LDL-C. <i>Effet sur la coagulation :</i> - Augmentation significative du taux de plasminogène ; Pas de changement pour les taux d'antithrombine III <i>Effets sur les lipides :</i> - Tibolone : 22% de baisse du taux de HDL-cholestérol. 33 % de baisse des triglycérides ; Pas d'effet sur le LDL-C et sur la lipoprotéine (a). <i>Effet sur la coagulation :</i> - Réduction non significative du taux de fibrinogène <i>Effets sur les lipides :</i> - Tibolone : 17% de baisse du taux de HDL-cholestérol ; 16% de baisse des triglycérides ; Pas d'effet sur le LDL-C et sur la lipoprotéine (a). <i>Effet sur la coagulation :</i> - Pas d'effet sur les résistances vasculaires dans les artères utérines
Lloyd et al ⁴⁴ , J Hum Hypertens, 2000	Etudier l'influence de la Tibolone sur la pression sanguine et les lipides plasmatiques chez les femmes post-ménopausées.	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 29 femmes post-ménopausées en santé - Age moyen : 60 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 24 semaines	
Dören et al ⁴⁶ , Am J Obstet Gynecol, 2000	Comparer les résistances vasculaires et les taux de lipides plasmatiques chez les femmes post-ménopausées prenant la Tibolone à ceux chez les femmes prenant l'association E ₂ /NETA	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 100 femmes post-ménopausées en santé - Age moyen : 56 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs 2 mg du 17 bêta-estradiol plus 1 mg d'acétate de norethisterone (E ₂ /NETA) - Durée de suivi : 48 semaines	

10. TIBOLONE ET OSTÉOPROSE

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Lindsay et al ⁴⁸ , Br Med J, 1980	Etudier l'influence de la Tibolone sur la coagulation, la fibrinolyse et le métabolisme des lipides chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 63 femmes post-ménopausées en santé - Age: 50 ans	- 2.5 mg/j de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 96 semaines	Aucun changement de densité de masse osseuse au niveau des métacarpes
Geusens et al ⁴⁹ , Maturitas, 1991	Evaluer l'efficacité de la Tibolone dans le traitement de l'ostéoporose établie chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 38 femmes post-ménopausées en santé - Age: 68 ans	- 2.5 mg/j de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 96 semaines	Augmentation de 12% de la densité de masse osseuse au niveau de la colonne vertébrale
Berning et al ⁵⁰ , Bone, 1996	Evaluer l'effet de l'administration par voie orale quotidienne de la tibolone 1.25 et 2.5 sur la perte d'os corticale chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 94 femmes post-ménopausées en santé - Age: 52 ans	- 1.25/2.5 mg/j de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 96 semaines	Augmentation de 15% de la densité de masse osseuse au niveau de la colonne vertébrale ; Augmentation de 7% de la densité de masse osseuse au niveau des phalanges.
Gallagher ⁵¹ , J Clin Endocrinol Metab, 2001	Confirmer l'efficacité de la Tibolone et déterminer la dose minimale efficace pour la prévention de la déperdition osseuse chez les femmes post-ménopausées	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 519 femmes post-ménopausées en santé - Age: 52 ans	- 1.25/2.5 mg/ de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 96 semaines	Dans le groupe recevant 2.5 mg de tibolone par jour : Augmentation nette de 2.6% de la densité de masse osseuse au niveau de la colonne vertébrale ; Augmentation nette de 2.3% de la densité de masse osseuse au niveau de la hanche.

11. TIBOLONE ET SES EFFETS SUR LE SEIN

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Hammar et al ³³ , Br J Obstet Gynaecol, 1998	Comparer les effets de deux traitements dans le contrôle des symptômes ménopausiques, des épisodes de saignements utérins, des effets secondaires et de leur profil de sécurité.	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 437 femmes post-ménopausées non hystérectomisées - Age : 53 et plus	- 2.5 mg de Tibolone Vs 2 mg du 17 bêta-estradiol plus 1 mg d'acétate de norethisterone (E2/NETA) - Durée de suivi : 48 semaines	Taux de sortie d'étude dus aux douleurs au niveau des seins était de 0% et de 6.3% respectivement pour le groupe Tibolone et pour le groupe E2/NETA (P<0.05).
Colacurci et al ⁵⁷ , Maturitas, 1998	Pour évaluer l'effet du THS et de la tibolone sur le sein	Essai clinique randomisé, double aveugle	- 44 femmes en ménopause aléatoirement assignées à trois groupes - Age : 53±5 ans	Groupe A : 50 µg d'oestrogènes percutanés + 5 mg/j d'acétate de norgestrol per os pendant 12 jours par cycle, Groupe B : 2.5 mg/j de Tibolone Groupe C : Pas de traitement - Durée de suivi : 48 semaines	-Augmentation de la densité mammaire Groupe A : 33% Groupe B : 12% Groupe C : Aucun changement La différence entre A et B est non significative (P=0.22) -Douleur au niveau des seins Groupe A : 53.3% Groupe B : 5% Groupe C : Aucun changement La différence entre A et B est significative (P=0.02)

12. TIBOLONE ET QUALITÉ DE VIE

AUTEUR(S), JOURNAL, ANNÉE	OBJECTIFS	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS
Meeuwssen IB et al ³⁹ , Maturitas, 2002	Examiner l'effet de la tibolone, sur la qualité de la vie des femmes post ménopausées en bonne santé.	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 85 femmes post-ménopausées en santé - Age moyen: 54.2 ans	- 2.5 mg/J de Tibolone Vs Placebo - Durée de suivi : 48 semaines	Par rapport aux valeurs de base, la tibolone a amélioré les scores de trois domaines du NHP de façon significative (P<0.05): - Ensemble des domaines (46.8–25.3) - Réactions émotionnelles (6.8–2.9) - Sommeil (19.0–7.2) Comparé au groupe placebo, le groupe Tibolone connaissait une amélioration significative (19-7.2) sur le domaine « Sommeil » à P<0.05
Huber J et al, BJOG, 2002 ³⁹	Comparer la Tibolone au ECE/AMP sur les taux de saignements, la qualité de vie et le profil de sécurité.	Essai clinique randomisé contrôlé, double aveugle	- 501 femmes post-ménopausées en santé - Age: Moins de 65 ans	- 2.5 mg/j de Tibolone Vs ECE/AMP (0.625/5 mg/j) - Durée de suivi : 48 semaines	Lorsque la Tibolone et le ECE/AMP étaient comparés, seulement deux items [la commande sexuelle et l'intérêt et/ou la performance sexuelle (2.8-3.4)] connaissaient une amélioration statistiquement significative (P=0.017) en faveur de la Tibolone. Ces différences étaient mesurées via le Q-LES-Q

Annexe II

DÉTERMINATION DES PROBABILITÉS DE TRANSITION

1. Persistance aux traitements

a. Détermination des probabilités de transition pour le ECE/AMP

Equation (1) obtenue à partir de la courbe de tendance de la persistance à l'estrogénothérapie de Lelorier et al⁷¹

$$y_1 = 64.77e^{-0.0405x}$$

Pour déterminer l'équation de la courbe de persistance approximée du ECE/AMP, il faudra résoudre l'équation (2) (E_2) afin de déterminer la constante C_1

$$y_2 = 64.77e^{-0.0405x + C_1} \text{ avec } y_1 = 33.7 \text{ et } x = 9$$

La résolution de l'équation nous donne $C_1 = -0.2888$ d'où

$$y_2 = 64.77e^{-0.0405x - 0.2888}$$

b. Détermination des probabilités de transition pour la Tibolone

D'après les résultats de l'étude de Hammar et al³⁰, à un an il y a une différence de 6% en terme de persistance en faveur de la Tibolone. Etant donné qu'on connaît E_2 , on peut déterminer l'équation (3) (E_3) de la courbe de tendance de la persistance à la Tibolone en posant:

$$y_3 = 64.77e^{-0.0405x - 0.2888 + C_2} \text{ avec } y_3 = 35.84 \text{ et } x = 12$$

La résolution de l'équation nous donne $C_2 = 0.183$ d'où

$$y_3 = 64.77e^{-0.0405x - 0.1058}$$

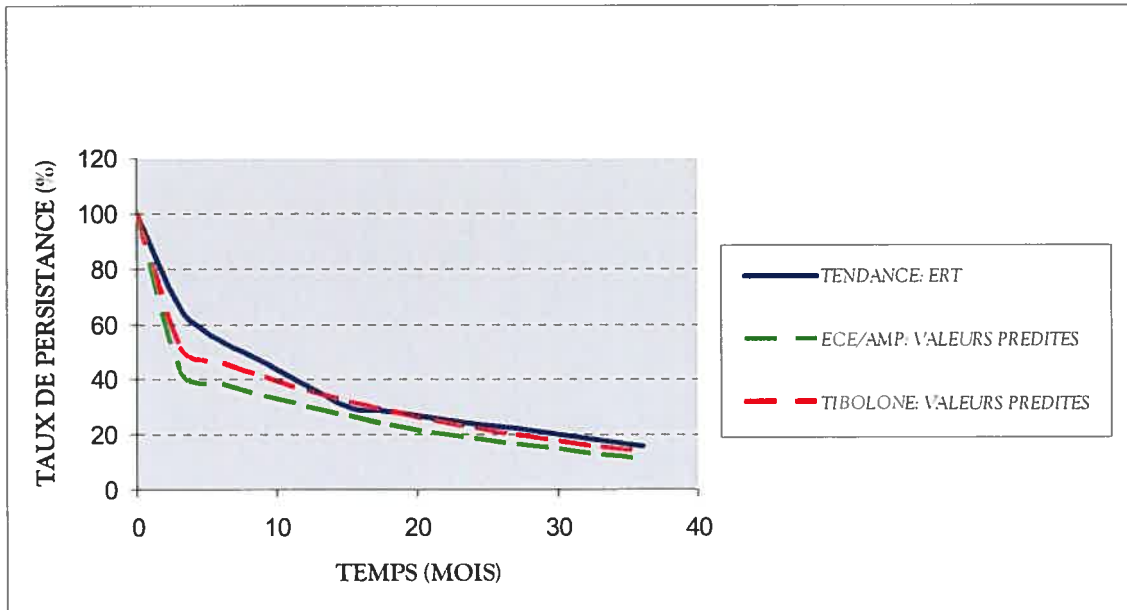


Figure 2. Taux cumulatifs de persistance à l'oestrogénothérapie (ERT), au ECE/AMP et à la Tibolone

2. Saignements utérins

a. Détermination des probabilités de transition pour le ECE/AMP

Equation (4) obtenue à partir des taux cumulatifs d'aménorrhée à un an du ECE/AMP

$$y_4 = 82,482e^{-0,0534x}$$

b. Détermination des probabilités de transition pour la Tibolone

Equation (5) obtenue à partir des taux cumulatifs d'aménorrhée à un an de la Tibolone

$$y_5 = 92,099e^{-0,0341x}$$

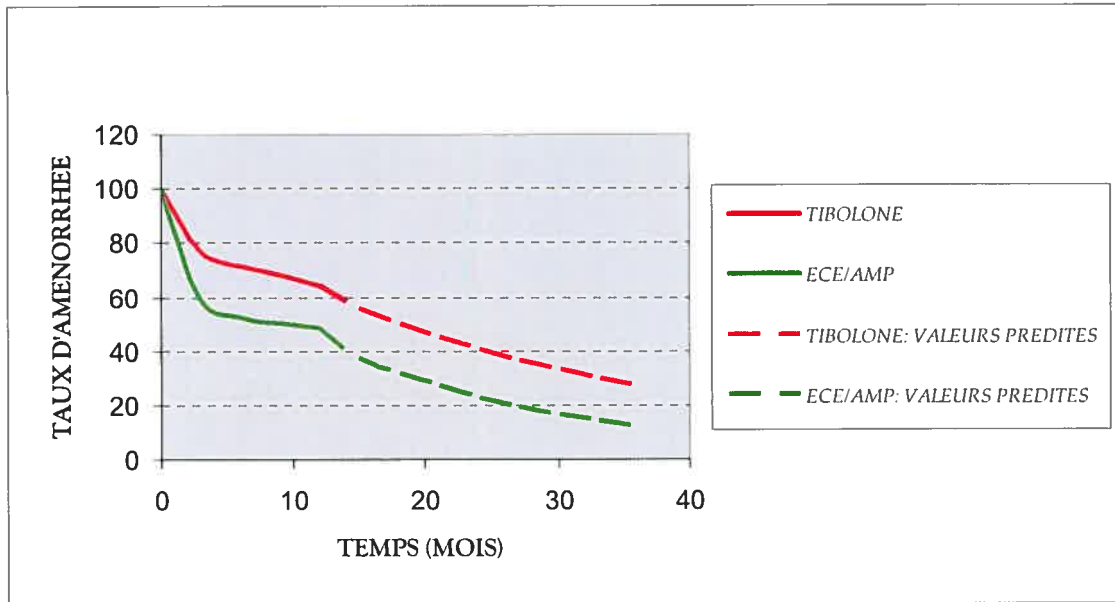


Figure 3. Taux cumulatifs d'aménorrhée induits par le ECE/AMP et la Tibolone

3. Symptômes climatiques

a. Détermination des probabilités de transition pour le E₂/NETA (□ ECE/AMP)

Equation (6) obtenue à partir de la courbe de tendance de l'amélioration des scores attribués aux symptômes ménopausiques (E₆)

$$y_6 = 47.503e^{-0.0135x}$$

Pour déterminer l'équation de la courbe approximée du ECE/AMP, il faudra résoudre l'équation (7) (E₇) afin de déterminer la constante C₃

$$y_7 = 47.503 \exp^{-0.0135x + C_3} \text{ avec } y_7 = 37.8 \text{ et } x = 12$$

La résolution de l'équation nous donne C₃ = -0.1695 d'où

$$y_7 = 47.503 \exp^{-0.0135x - 0.1695}$$

b. Détermination des probabilités de transition pour la Tibolone

En suivant le même raisonnement que pour le ECE/AMP, on peut déterminer l'équation (8) (E₈) de la courbe de la Tibolone en posant:

$$y_8 = 47.503 \exp^{-0.0135x + C_4} \text{ avec } y_8 = 34.1 \text{ et } x = 12$$

La résolution de l'équation nous donne C₄ = -0.0665 d'où

$$y_8 = 47.503 \exp^{-0.0135x - 0.0665}$$

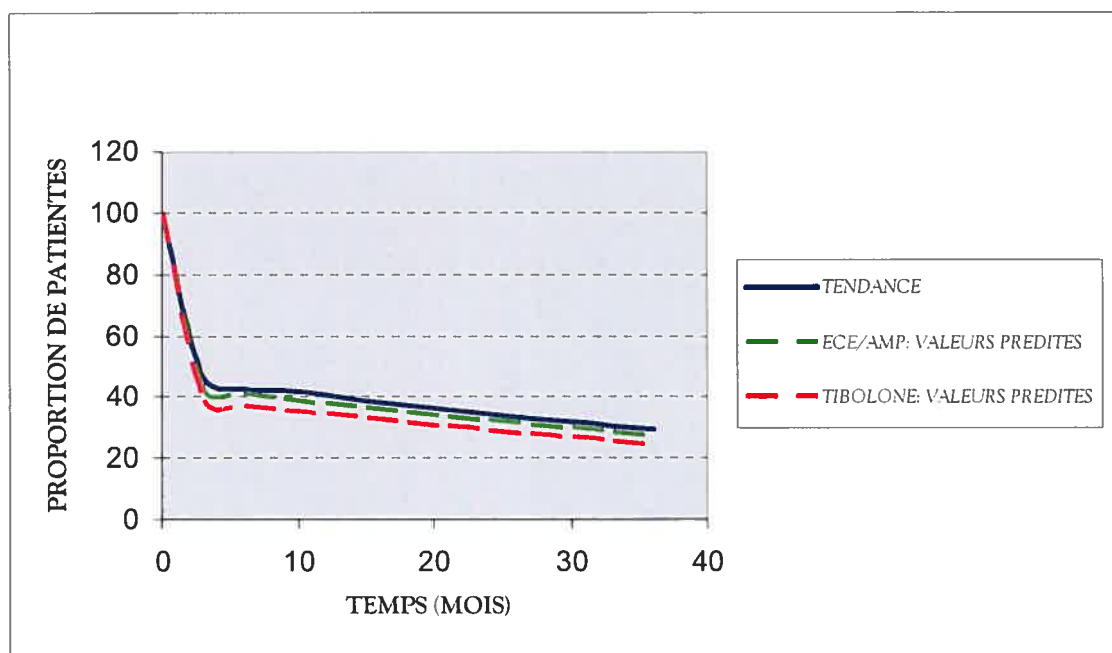


Figure 4. Proportion de patientes ayant une réduction des symptômes climatiques

Annexe III

DÉTAILS DU CALCUL DES COÛTS PAR CYCLE DE TRAITEMENT

Initiation du traitement

Consultation du généraliste

- Patients de 00-59 ans : 16.25 \$

- Patients de 60-69 ans : 17.20 \$

D'où, le coût de la consultation du généraliste pour les patients de 50 à 65 ans sera :

$$(17.20+16.25)/2 = 16.725 \$$$

Consultation du gynécologue (Visite principale+supplément de consultation)

Visite principale : 34.55 \$

Supplément de consultation : 26.65 \$

D'où, le coût de la consultation du gynécologue sera :

$$34.55+26.65 = 61.20 \$$$

Coût d'acquisition du traitement

Premplus[®]

$$(7.00+5\%^a*7.00+7.80^b)*3 = 45.45 \$$$

Livial[®]

$$1\text{£} = 2.07455 \$ \text{ Can} \longrightarrow 10.77\text{£} = 22.43 \$$$

$$(22.43+5\%*22.43+7.80)*3 = 94.05 \$$$

Contrôle des saignements vaginaux

Visite de contrôle chez le gynécologue

15.00 \$

Biopsie de l'endomètre

22.50

Légende

a : Taxe à ajouter au prix du médicament

b : Honoraire du pharmacien (dépend du volume de médicament vendu)

